

Revisión breve sobre COVID-19

BAYRO-JABLONSKI, NE*

*Editor en Jefe de Ósmosis. Revista Médica Estudiantil

El presente texto es una revisión actualizada al 22 de marzo de 2020 sobre la epidemia del coronavirus. El equipo editorial de Ósmosis. Revista Médica Estudiantil entiende la rapidez en la que se produce y publica información sobre el tema, por lo que los siguientes párrafos se deben de entender en la perspectiva del tiempo de publicación. Las oraciones subrayadas representan hipervínculos a páginas web en las que se actualiza constantemente sobre la pandemia. Así mismo, dentro de las referencias del texto, se han resaltado aquellas consideradas de mayor importancia para entender la patología.

Los coronavirus son virus de ARN monocatenario positivo, miembros de la familia *Coronaviridae*, parte del orden *Nidovirales*. Existen cuatro géneros (*alfa- beta-*, *delta* y *gamma-* coronavirus), de los cuales los primeros dos -dígase, *alfa* y *beta-* son causales de enfermedades respiratorias en humanos y afecciones gastrointestinales en animales. Entre las especies patógenas para el ser humano se encuentran SARS-CoV, MERS-CoV, HCoV-NL63 y HCoV-229E, HCoV-OC3 y HCoV-HKU, y el recientemente descubierto SARS-CoV-2 (1,2). Estos virus han sido protagonistas de importantes epidemias en el siglo XXI.

En los últimos 20 años, se han registrado 3 grandes brotes de coronavirus a nivel mundial. El primero de estos, causado por la especie SARS-CoV (*Síndrome Respiratorio Agudo Severo asociado a Coronavirus*), se extendió por 26 países, reportándose 8,098 casos y presentando 744 muertes entre 2002 y 2003 (3). Diez años más tarde surgió la especie MERS-CoV (*Síndrome Respiratorio de Medio Oriente asociado a Coronavirus*), que con una mortalidad de 34.4% (4), causó más de 2,040 casos y 712 muertes en 27 países del Medio Oriente, Europa, África del Norte y Asia (5). El tercer brote, declarado emergencia sanitaria de preocupación mundial por la OMS (Organización Mundial de la Salud) el 30 de enero de 2020(6) y posteriormente como pandemia el 11 de marzo del mismo año(7), corresponde a SARS-CoV-2, agente etiológico de COVID-19 (*Enfermedad por Coronavirus 2019*). Esta enfermedad ha causado de más de 290,000 casos y 12,500 muertes a nivel mundial

CAJA 1. Sobre el origen de los coronavirus

Tradicionalmente, se ha considerado al murciélago el reservorio original de las especies de coronavirus. Para infectar al humano, el virus tiene que pasar del murciélago a un hospedero intermediario, y de este al humano. En el caso del SARS-CoV y el MERS-CoV, estos eran la civeta y el camello, respectivamente (2). Si bien se desconoce el hospedero intermediario de SARS-CoV-2, se ha especulado que el pangolín de Malasia (11) sea un reservorio natural de este virus, aunque los resultados hasta ahora son controversiales (12).

(según lo [reportado por la OMS](#)) (8) y 316 casos con 2 muertes [en México](#) (9).

Primeros reportes y virología

A finales de diciembre de 2019, se reportó en la ciudad china de Wuhan la incidencia de tres cuadros de neumonía atípica de causa desconocida asociados a un mercado de mariscos. Estudios de PCR (*Reacción en Cadena de la Polimerasa*) encontraron una variedad hasta entonces desconocida de coronavirus, el cual presentaba una similitud >85% con un CoV tipo SARS de murciélagos (bat-SL-CoVZC45) (1). Dicha especie, denominada inicialmente nCoV19 (*novel Coronavirus 2019*) y luego renombrada como SARS-CoV-2 por su similitud estructural con la especie homónima, rápidamente se diseminó por China, causando 72,528 casos y 1,870 muertes para mediados de febrero de 2020 (10).

La temprana asociación identificada entre SARS-CoV con SARS-CoV-2 fue avalada con los análisis hechos posteriormente a la proteína S (*espiga*) que caracteriza a estos dos virus, donde se dejó en claro una similitud importante en estas estructuras transmembranales, haciéndolas prácticamente superponibles entre sí. El gran parecido entre las proteínas S de ambas especies de CoV reflejan la presencia de regiones conservadas con el potencial de convertirse en una diana terapéutica prometedora para el tratamiento de COVID-19 (11). Al bloquear el sitio de unión a la membrana de la proteína S, se conseguiría neutralizar su función, es decir, la capacidad del virus para interactuar con el receptor del hospedero e inducir, una vez dentro de la célula, la fusión de la envoltura viral.

La única porción significativamente distinta es un dominio de unión a furina en la proteína S de SARS-CoV-2, el cual se ha especulado podría expandir el tropismo o incrementar la transmisibilidad del virus en comparación del SARS-CoV de 2003 (11,12). Por otro lado, una de las porciones más conservadas de la proteína es el dominio de unión a receptor (RBD), el cual presenta una afinidad similar (o según reportes, mayor) a la enzima convertidora de angiotensina tipo 2 (ECA2) en comparación con SARS-CoV (13,14). Este receptor funcional se encuentra en

Factor	Presentación	UCI (26-32%) *	Defunciones (5.6%) †
Edad promedio	49 a 56 años	49 años	69 años (p <.0001)
Sexo masculino	78%	85%	70%
Comorbilidades	32 a 48%	38%	67%
Hipertensión	15 a 30%	15%	48%
Presión sistólica (en mmHg)	125 mmHg	145 mmHg (p = .018)	-
Temperatura >37.2°C	88.4 a 98%	100%	94%
Temperatura >38.1°C	78%	77%	-
Frecuencia respiratoria >24 rpm	29%	62% (p = .0023)	63% (p <.00001)
Tos	60 a 79%	85%	72%
Disnea	55%	92% (p = .0010)	-
Mialgia o fatiga	35.8 a 44%	54%	-
Diarrea	3 a 14%	-	-
Cefalea	8 a 13%	-	-
Leucocitosis	21%	54%	46% (p <.0001)
Linfocitopenia	40 a 64.5%	63% (p = .45)	76% (p <.0001)
Estudios de gabinete			
Daño bilateral en CXR	98%	100%	83%
Opacidad en "vidrio despulido" en TAC	60 a 71%	-	81% (p = .049)
>2 lóbulos involucrados	65%	-	-
Localización periférica	97%	-	-
Lesiones en "parche"	86%	-	-
Lesiones >1 cm	63%	-	-
Complicaciones			
Falla respiratoria	54%	-	98%
SIRA	29 a 31%	85%	93%
Falla cardíaca	23%	-	52%
Daño cardíaco agudo	12 a 17%	31%	59%
Infección secundaria	10 a 15%	31%	50%
Daño renal agudo	7 a 15%	23%	50%

tejidos, incluyendo epitelio alveolar del pulmón, endotelio arterial y venoso, músculo liso, epitelio tubular renal y epitelio del intestino delgado (15), explicando en gran medida la presentación clínica de los pacientes con COVID-19 (16).

El papel de la ECA2 en la patogenia de la infección por SARS-CoV-19 ha levantado dudas sobre la seguridad de la terapia con inhibidores de la ECA (iECAs) en pacientes hipertensos con COVID-19, cuestionamientos que la Sociedad Europea de Cardiología ha abordado, asegurando que, debido a la falta de evidencia certera y el importante beneficio de la terapia con iECAs con respecto a la morbilidad de los pacientes, su uso no debe ser discontinuado (17).

Presentación clínica

El periodo de incubación del virus se ha calculado en 5.1 días (95% CI, 4.5 a 5.8 días), y se dice que el 97.5% de los pacientes tendrán síntomas a los 11 días (95% CI 8.2 a 15.6 días) (18). La media de admisión al hospital es de 7 días, con un tiempo medio de resolución y de muerte de 22 y 18.5 días, respectivamente (19). Según [cifras mexicanas](#), el 90% de los pacientes son tratados de manera ambulatoria, y del 10% restante, 3% requieren atención de cuidados intensivos, con un índice de defunción de 1% (actualizado al 22 de marzo de 2020) (9). En el estudio "Real Estimates of mortality following COVID-19", Baud et al, con base en cifras de incidencia de la OMS, calcularon una mortalidad del 5.7% (95% CI 5.5 a 5.9) (26).

En la **tabla 1** se presentan las características clínicas más prevalentes de pacientes infectados con SARS-CoV-2, así como su incidencia en pacientes ingresados a la UCI (Unidad de Cuidados Intensivos) y en no sobrevivientes (19-22). El paciente con COVID promedio es un masculino (78%) de 46-56 años, con comorbilidades (32-48%), que se presenta con fiebre (78%), tos (60-79%) y mialgias o fatiga (35.8 a 44%). El 55% desarrolla disnea, la cual aparece en promedio 8 días posterior al inicio de los síntomas (1 día después de la media de ingreso hospitalario) (21).

Tabla 1. Características clínicas de COVID-19 por porcentaje de aparición, en pacientes ingresados al hospital, pacientes en UCI y no-supervivientes, y complicaciones asociadas.

CXR: Radiografía de tórax; **TAC:** Tomografía axial computarizada; **UCI:** Unidad de cuidados intensivos.

*Incidencia reportada en los estudios de ingreso a UCI. †Como reportado en *Lancet Infect Dis.* marzo de 2020;S147330992030195X.

Datos obtenidos de: J Med Virol. 12 de marzo de 2020;jmv.25757; The Lancet. marzo de 2020;S0140673620305663; The Lancet. febrero de 2020;395(10223):497-506; Am J Roentgenol. 17 de marzo de 2020;1-6.

Los pacientes pediátricos parecen estar relativamente exentos de la enfermedad, pues se ha encontrado la población de pacientes menores de 10 años es menor al 1% de la totalidad de personas con COVID-19, y cuando se presenta lo hace de manera leve o incluso asintomática (10,23).

Diagnóstico y marcadores de severidad

La OMS ha publicado y actualizado periódicamente los criterios para el diagnóstico de la enfermedad causada por SARS-CoV-2. Estos definen como caso sospechoso a todo paciente con una enfermedad respiratoria aguda e historia de viaje o residencia en una zona que reporta transmisión comunitaria de COVID-19 en los 14 días previos al inicio de síntomas, o bien que haya estado en contacto con casos confirmados de COVID-19 (24). La confirmación diagnóstica se realiza mediante estudios de laboratorio (25), los cuales se pueden realizar en una gran variedad de muestras biológicas. Según reportes de Wang et al, las muestras de lavado broncoalveolar mostraron la mayor sensibilidad (93%), seguido de las del esputo (72%), hisopos nasales (63%), biopsia por cepillado con fibrobroncoscopio (46%), hisopos faríngeos (32%), heces (29%) y, por último, sangre (1%) (26). Otro artículo reporta una sensibilidad del 91% en muestras de saliva (27).

La Tomografía Axial Computarizada (TAC) tiene una gran utilidad como estudio complementario en el abordaje diagnóstico de COVID-19, pues se ha encontrado una sensibilidad del 97% (95% CI 95-98%) y un valor predictivo negativo de 80% (95% CI 76 a 89%) cuando se compara con RT-PCR (*Reacción en Cadena de la Polimerasa con Transcriptasa Inversa*). Este desempeño sitúa a la TAC como un estudio efectivo para descartar la enfermedad, (especialmente en pacientes >60 años, en los cuales la área bajo la curva 'AUC' se calculó en 73%) (36). La **tabla 1** menciona los hallazgos imagenológicos más comunes encontrados en la enfermedad (22).

Tabla 2. Marcadores pronósticos asociados con SIRA y mortalidad en pacientes con COVID-19.

CI: Intervalo de confianza; **DM:** Diabetes Mellitus; **E:** Especificidad; **EPOC:** Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica; **HR:** Hazard ratio; **IL-6:** Interleucina 6; **LDH:** Lactato deshidrogenasa; **OR:** Odds ratio; **S:** Sensibilidad; **SIRA:** Síndrome de Insuficiencia Respiratoria Aguda.

*El punto de corte de LDH para SIRA es 100 U/L, y para mortalidad de >245 U/L.

α Riesgo de elevación de cada 1 ng/mL de procalcitonina.

† Calculados a partir de los datos proporcionados en The Lancet. marzo de 2020;S0140673620305663. Utilizando el software https://www.medcalc.org/calc/odds_ratio.php.

Datos obtenidos de: The Lancet. marzo de 2020;S0140673620305663; J Med Virol. 17 de marzo de 2020;jmv.25770; JAMA Intern Med [Internet]. 13 de marzo de 2020; Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2763184>

Factor	SIRA HR (95% CI)	Valor de p	Mortalidad OR (95% CI)	Valor de p
Edad >65 años	HR 3.2 (2.08 a 5.11)	<.001	1.1 (1.09 a 1.18)	<.0001
Sexo masculino	HR 1.47 (0.92 a 2.36)	.11	OR 1.43 (0.74 a 2.76) †	.277
Enfermedad coronaria	-	-	OR 21.40 (4.64 a 98.76)	<.0001
EPOC	-	-	OR 5.40 (0.96 a 30.40)	.056
DM	HR 2.34 (1.35 a 4.05)	.002	OR 2.85 (1.35 a 6.05)	.0062
Hipertensión	HR 1.82 (1.13-2.95)	.01	OR 3.05 (1.57 a 5.92)	.0010
Fiebre >39°C	HR 1.77 (1.11 a 2.84)	.02	-	-
FR >24 rpm	-	-	OR 8.89 (4.34 a 18.19)	<.0001
Neutrófilos >109/mL	HR 1.14 (1.09 a 1.19)	.001	OR 6.60 (3.02 a 14.41)	<.0001
Linfocitos >109/mL	HR 0.37 (0.21 a 0.63)	.001	-	-
Creatinina >1.5 mg/dL	HR 1.05 (1.01 a 1.10)	.02	OR 4.39 (1.01 a 19.06)	.045
Procalcitonina +1 ng/mL ^α	-	-	OR 13.75 (1.81 a 104.40)	.011
hsCt-I >28 pg/mL	-	-	OR 80.07 (10.34 a 620.3)	<.0001
LDH >100/245 U/L*	HR 1.61 (1.44 a 1.79)	<.001	OR 45.43 (6.10 a 338.4)	.0002
IL-6 y Dímero-D para predecir presentación severa				
Marcador	Punto de corte	S y E (%)	AUC	Valor de p
IL-6	24.3 pg/mL	S 73% E 89.3%	0.795	<.0001
Dímero D	0.28 ng/L	S 86.7% E 82.1%	0.750	.0053
IL-6 + Dímero D	Arriba mencionados	S 66.7% E 96.4%	0.840	<.0001

Debido a la disponibilidad limitada de estudios de gabinete en países en desarrollo, se han propuesto algoritmos clínicos para el abordaje y manejo inicial de pacientes con sospecha de COVID-19 (28).

Los marcadores pronósticos de mejor desempeño para evaluar severidad de COVID-19 son resumidos en la **tabla 2** (19,29,30). Entre ellos, el uso combinado de los marcadores dímero-D e IL-6 presentó una especificidad del 96.4% y una AUC para discriminación de 84% ($p < 0.0001$), lo cual lo posiciona como una herramienta efectiva para el pronóstico de una presentación severa de la enfermedad (29).

Si bien en los pacientes inmunodeprimidos la enfermedad no parece presentarse con mayor frecuencia o gravedad (31), hay evidencia que SARS-CoV-2 causa una respuesta inmune alterada (32,33), que se puede presentar como una depleción aguda de poblaciones linfocitarias, seguida de un síndrome de tormenta de citocinas con elevación aguda de marcadores inflamatorios como ferritina e IL-6, asociándose esto con un incremento en la mortalidad de los pacientes (34,35).

Con base en las alteraciones inmunes arriba descritas, y a luz de una serie de casos (36), se ha propuesto que el uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) para el

manejo de la fiebre puede tener un impacto negativo en la evolución del paciente, prefiriendo el manejo antipirético con paracetamol. No obstante, y debido a la falta de evidencia, la Agencia Europea de Medicina y la OMS no recomiendan evitar AINEs en condiciones que lo requieran (37,38).

Tratamiento farmacológico

El inicio abrupto y la rápida diseminación de SARS-CoV-2 no han dado tiempo suficiente para el diseño y evaluación de fármacos específicos. En su lugar, se ha optado por medidas de “reposicionamiento farmacológico”, una estrategia que busca utilizar fármacos existentes, con probada eficacia y seguridad, para el tratamiento de COVID-19. Se han publicado reportes de casos, estudios pequeños y reportes preliminares de la utilización de remdesivir (39–41), lopinavir-ritonavir (42) y las aminoquinolinas cloroquina e hidroxiclороquina (esta última también en combinación con azitromicina) (39,43–47), para el tratamiento de la enfermedad, algunos con resultados prometedores. La actual evidencia sobre el uso de estos fármacos en el contexto de COVID-19 se encuentra resumida en la **tabla 3**. Aunado a estas opciones terapéuticas se está desarrollando una vacuna para SARS-CoV-2, basada en el compuesto “mRNA-1273”, un análogo de la proteína S del virus (48).

Fármaco	Evidencia	Ref.
Remdesivir	Remdesivir es un análogo de adenosina con potente actividad contra virus de ARN, ya que bloquean la función de la polimerasa de ARN dependiente de ARN (RdRp). Su eficacia para controlar la infección de otros coronavirus se conoce desde 2017. En estudios <i>in vitro</i> , se encontró que el remdesivir bloquea la infección por SARS-CoV-2 a dosis. También ha mostrado efectividad en reportes de casos, pero hacen falta estudios aleatorizados para evaluar su utilidad en COVID-19.	(39–41,49)
Lopinavir-ritonavir	Este inhibidor de proteasa combinado había mostrado cierta efectividad para el tratamiento de animales infectados por MERS-CoV. Sin embargo, en un estudio de 199 personas, se encontró que tiene una utilidad muy reducida en el tratamiento de COVID-19, ya que reducía en 1 día el curso de la enfermedad en comparación del placebo (HR 1.39; 95% CI 1.00 a 1.91), y en 13.8% de la población intervenida se tuvo que detener el tratamiento por efectos secundarios.	(42,50)
Cloroquina/ Hidroxiclороquina	Estudio <i>in vitro</i> y reportes iniciales de estudios aleatorizados muestran que las aminoquinolinas son efectivas para el manejo de COVID-19. En un pequeño estudio francés, se encontró que el 57.1% de los pacientes tratados con monoterapia de hidroxiclороquina mostraron negativización virológica a los 7 días. Se cree que debido a la capacidad de las aminoquinolinas de alcalinizar el pH de organelos intracelulares, éstas impiden la maduración de los endosomas, paso crucial para la liberación de SARS-CoV-2 al citoplasma. De esta manera, y alterando la glicosilación de la proteína S y ECA2, estos fármacos frenan la invasión y replicación viral <i>in vivo</i> .	(39,43–46)
Hidroxiclороquina -Azitromicina	En un estudio de 26 personas realizado en Francia, se encontró que el 100% de los pacientes tratados con hidroxiclороquina y azitromicina (n=6) presentaron remisión de la enfermedad. Si bien son resultados prometedores, debido a la pequeña muestra de pacientes y a ciertas inexactitudes en la metodología del estudio, se deben interpretar con cuidado.	(47)

Tabla 3. Fármacos utilizados para el tratamiento de COVID-19

CI: Intervalo de confianza; COVID-19: Enfermedad por Coronavirus 2019; ECA2: Enzima Convertidora de Angiotensina 2; HR: Hazard ratio; MERS-CoV: Síndrome respiratorio del Oriente Medio asociado a Coronavirus. Los artículos referenciados se encuentran al final del documento.

CAJA 2. ¿Por qué ha resultado tan complicado controlar la infección de SARS-CoV-2?

Para analizar la capacidad de una especie patógena de ocasionar epidemias, se deben tomar en cuenta distintos factores. El primero es su capacidad de transmisión, representado con la variable R_0 , o "tasa de contagio" (21,58). Sorpresivamente el SARS-CoV-2 parece tener una tasa de contagio menor que SARS-CoV (3.28 vs 2 a 5) (59). Sin embargo, y como se mencionó anteriormente, los casos de SARS se han visto superados de manera importante por COVID-19. Esto se debe a la severidad y la propia historia natural de ambas enfermedades. En comparación con COVID-19, la severidad de SARS es mucho mayor, pues 60% de los pacientes evolucionan a presentaciones severas, en comparación con el <20% de COVID-19. Esto facilita la identificación y contención del virus emergente. Como lo menciona Munster, "Si la infección no causa una enfermedad severa, la población infectada no acudirá a los centros de salud. En su lugar, viajará e irá a trabajar, transmitiendo el virus a sus contactos cercanos" (4). Debido a que el 80% de los pacientes con COVID-19 presentan un cuadro leve, solo una pequeña parte es localizada y contenida, y una gran proporción funge como reservorio comunitario, (esto, en ausencia de medidas de contención comunitarias). En tercer lugar, los periodos de expulsión de virus por fluidos de ambas enfermedades son distintos. Mientras que en el caso de SARS la carga viral en aspirados nasofaríngeos llegaban a su punto máximo 6-11 días después del inicio de los síntomas (60), parece ser que los pacientes con COVID-19 presentan niveles del virus elevados en fases tempranas de la enfermedad (3,41,61). Por lo tanto, la tasa importante de contagios de SARS-CoV-2, aunada a su presentación leve, y a su capacidad de contagio temprana, hacen que el virus tenga el potencial de propagarse con rapidez y eludir efectivamente el control de los sistemas de salud.

Medidas poblacionales

Las medidas poblacionales aplicadas a la epidemia de COVID-19 se asemejan a las realizadas por China en la epidemia del SARS en 2003-2004 (3). Sus medidas de aislamiento, cuarentena y contención comunitaria lograron frenar la propagación del virus y limitarlo a 8,100 casos a nivel mundial.

Como se describe en la **Caja 2**, hay diferencias claves entre ambas especies que han ocasionado que el virus no se pueda contener tan fácilmente, llevando a una contingencia mundial (7), y la necesidad de medidas más estrictas para el control del contagio (8).

Como respuesta al número creciente de casos a inicios de año, cerca de 60 millones de personas en la ciudad de Wuhan, (ciudad donde se describieron los primeros casos) y otras 15 ciudades aledañas en la provincia de Hubei fueron sujetas a medidas de contención social y se restringió el traslado entre ciudades a nivel nacional (10). Esto resultó efectivo ya que, como reporta Lau et al, el tiempo de duplicación de personas contagiadas pasó de 2 días (95% CI 1.9 a 2.6) a 4 días (95% CI 3.5 a 4.3) en los primeros días de la medida (51). Estas medidas se han replicado, en menor o mayor medida, en países como Singapur (52), Japón, Corea del Sur, España, Italia, Irán, entre otros (53).

En México se han implementado medidas de contención y distanciamiento social para la población general, invitando a la población a guardar cuarentena, mantener una distancia de hasta 2.25 metros con otras personas en lugares públicos y lavarse las manos regularmente (esto debido a reportes sobre la capacidad del virus de sobrevivir por largos periodos en superficies inertes) (9,54). De igual manera, se hizo público un [directorio telefónico](#) destinado a dar asesoría a la población general sobre el tema y se publicó un [repositorio de artículos científicos](#) sobre el COVID-19 en el sitio web [coronavirus.gob.mx](#). Por último, en el portal de [Informes Técnicos COVID-19](#) se reporta la incidencia, prevalencia, mortalidad y distribución por entidad federativa de la infección por SARS-CoV-2. (9,55-57)

Conclusión

La pandemia del COVID-19 ha puesto a prueba la capacidad de los países para reaccionar en conjunto. Ha obligado a la población general a tomar un lugar activo en la preservación de la salud, situándose a la par de los médicos y los hospitales en la lucha en contra de la enfermedad. Esto obliga a los profesionales (y estudiantes) de las ciencias de la salud a servir más que nunca como entidades educativas, comunicando la información más actualizada y la mejor evidencia sobre la enfermedad. Si bien SARS-CoV-2 sigue envuelto en un manto de misticismo y duda, el esfuerzo continuo y coordinado de médicos e investigadores nos alejan cada vez más de aquella humanidad descrita por Albert Camus en 1947, aquella sociedad que consideraba irreal a la epidemia, que no creía en las plagas.

REFERENCIAS

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. **A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019.** *N Engl J Med.* 20 de febrero de 2020;382(8):727-33. *Reporte del primer caso de SARS-CoV-2 en Wuhan, provincia de Hubei, China.*
2. Cui J, Li F, Shi Z-L. **Origin and evolution of pathogenic coronaviruses.** *Nat Rev Microbiol.* marzo de 2019;17(3):181-92. *Artículo publicado en marzo de 2019 en Nature sobre la virología y patogenia de los Coronavirus SARS-CoV y MERS-CoV.*
3. Wilder-Smith A, Chiew CJ, Lee VJ. **Can we contain the COVID-19 outbreak with the same measures as for SARS?** *Lancet Infect Dis.* marzo de 2020;S1473309920301298. *Reflexión sobre las diferencias entre la epidemia de SARS y COVID-19, y propuestas para un abordaje poblacional adecuado.*
4. Munster VJ, Koopmans M, van Doremalen N, van Riel D, de Wit E. **A Novel Coronavirus Emerging in China – Key Questions for Impact Assessment.** *N Engl J Med.* 20 de febrero de 2020;382(8):692-4.
5. Aasiyah Chafekar, Burtram Fielding. **MERS-CoV: Understanding the Latest Human Coronavirus Threat.** *Viruses.* 24 de febrero de 2018;10(2):93.
6. **Statement on the second meeting of the International Health Regulations (2005) Emergency Committee regarding the outbreak of novel coronavirus (2019-nCoV)** [Internet]. [citado 22 de marzo de 2020]. Disponible en: [https://www.who.int/news-room/detail/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)](https://www.who.int/news-room/detail/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-(2019-ncov))
7. **WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020** [Internet]. [citado 21 de marzo de 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>
8. **Novel Coronavirus (2019-nCoV) situation reports** [Internet]. [citado 22 de marzo de 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports> *Página oficial de la OMS, reportando las cifras actuales de la pandemia a nivel mundial.*
9. **Informes técnicos COVID-19 – Presidente de México** [Internet]. [citado 22 de marzo de 2020]. Disponible en: <https://presidente.gob.mx/secciones/informes-tecnicos-covid-19/> *Reportes diarios de la pandemia en México, incluyendo incidencia, prevalencia y mortalidad de la enfermedad.*
10. Wu Z, McGoogan JM. **Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention.** *JAMA* [Internet]. 24 de febrero de 2020 [citado 22 de marzo de 2020]; Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2762130>
11. Zhang T, Wu Q, Zhang Z. **Probable Pangolin Origin of SARS-CoV-2 Associated with the COVID-19 Outbreak.** *Curr Biol.* marzo de 2020;S0960982220303602.
12. Li X, Zai J, Zhao Q, Nie Q, Li Y, Foley BT, et al. **Evolutionary history, potential intermediate animal host, and cross-species analyses of SARS-CoV-2.** *J Med Virol.* 11 de marzo de 2020;jmv.25731.
13. Chen Y, Guo Y, Pan Y, Zhao ZJ. **Structure analysis of the receptor binding of 2019-nCoV.** *Biochem Biophys Res Commun.* abril de 2020;525(1):135-40.
14. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. **SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor.** *Cell.* marzo de 2020;S0092867420302294.
15. **Tissue expression of ACE2 - Summary - The Human Protein Atlas** [Internet]. [citado 22 de marzo de 2020]. Disponible en: <https://www.proteinatlas.org/ENSG00000130234-ACE2/tissue>
16. Jiang F, Deng L, Zhang L, Cai Y, Cheung CW, Xia Z. **Review of the Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19).** *J Gen Intern Med* [Internet]. 4 de marzo de 2020 [citado 21 de marzo de 2020]; Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s11606-020-05762-w>
17. Kuster GM, Pfister O, Burkard T, Zhou Q, Twerenbold R, Haaf P, et al. **SARS-CoV2: should inhibitors of the renin-angiotensin system be withdrawn in patients with COVID-19?** *Eur Heart J.* 20 de marzo de 2020;ehaa235.
18. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK, Zheng Q, Meredith HR, et al. **The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application.** *Ann Intern Med* [Internet]. 10 de marzo de 2020 [citado 21 de marzo de 2020]; Disponible en: <https://annals.org/aim/fullarticle/2762808/incubation-period-coronavirus-disease-2019-covid-19-from-publicly-reported>
19. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. **Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study.** *The Lancet.* marzo de 2020;S0140673620305663.
20. **Li L, Huang T, Wang Y, Wang Z, Liang Y, Huang T, et al. 2019 novel coronavirus patients' clinical characteristics, discharge rate and fatality rate of meta-analysis.** *J Med Virol.* 12 de marzo de 2020;jmv.25757. *Reporte de 191 pacientes sobre la presentación clínica más frecuente de la enfermedad, así como marcadores pronósticos de mortalidad.*
21. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. **Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China.** *The Lancet.* febrero de 2020;395(10223):497-506.
22. Han R, Huang L, Jiang H, Dong J, Peng H, Zhang D. **Early Clinical and CT Manifestations of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pneumonia.** *Am J Roentgenol.* 17 de marzo de 2020;1-6. *Hallazgos tempranos de TAC asociados con la infección por COVID-19*
23. Lu X, Zhang L, Du H, Zhang J, Li YY, Qu J, et al. **SARS-CoV-2 Infection in Children.** *N Engl J Med.* 2020;3.
24. **Global Surveillance for human infection with coronavirus disease (COVID-19)** [Internet]. [citado 22 de marzo de 2020]. Disponible en: [https://www.who.int/publications-detail/global-surveillance-for-human-infection-with-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)](https://www.who.int/publications-detail/global-surveillance-for-human-infection-with-novel-coronavirus-(2019-ncov)) *Definiciones funcionales de caso sospechoso, caso probable y*

- confirmatorio de COVID-19, así como definición de contacto.
25. National laboratories [Internet]. [citado 22 de marzo de 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/laboratory-guidance>
 26. Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G, et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA* [Internet]. 11 de marzo de 2020 [citado 21 de marzo de 2020]; Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2762997>
 27. To KK-W, Tsang OT-Y, Yip CC-Y, Chan K-H, Wu T-C, Chan JM-C, et al. Consistent Detection of 2019 Novel Coronavirus in Saliva. *Clin Infect Dis*. 12 de febrero de 2020;ciaa149.
 28. **Ayebare RR, Flick R, Okware S, Bodo B, Lamorde M. Adoption of COVID-19 triage strategies for low-income settings. *Lancet Respir Med*. marzo de 2020;S2213260020301144.** *Propuesta de un médico en Uganda sobre un algoritmo clínico para países en desarrollo sin acceso regular a estudios de gabinete.*
 29. Gao Y, Li T, Han M, Li X, Wu D, Xu Y, et al. Diagnostic Utility of Clinical Laboratory Data Determinations for Patients with the Severe COVID-19. *J Med Virol*. 17 de marzo de 2020;jmv.25770.
 30. **Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, 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* [Internet]. 13 de marzo de 2020 [citado 21 de marzo de 2020]; Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2763184>** Reporte de 201 pacientes sobre los factores asociados a SIRA en casos de COVID-19.
 31. D'Antiga L. Coronaviruses and immunosuppressed patients. The facts during the third epidemic. *Liver Transpl* [Internet]. 20 de marzo de 2020 [citado 21 de marzo de 2020]; Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/lt.25756>
 32. Cossarizza A, De Biasi S, Guaraldi G, Girardis M, Mussini C, for the Modena Covid-19 Working Group (MoCo19)#. SARS-CoV-2, the Virus that Causes COVID-19: Cytometry and the New Challenge for Global Health: SARS-CoV-2, the Virus that Causes COVID-19: Cytometry and the New Challenge for Global Health. *Cytometry A* [Internet]. 18 de marzo de 2020 [citado 21 de marzo de 2020]; Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/cyto.a.24002>
 33. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis*. 12 de marzo de 2020;ciaa248.
 34. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med* [Internet]. 3 de marzo de 2020 [citado 22 de marzo de 2020]; Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s00134-020-05991-x>
 35. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *The Lancet*. marzo de 2020;S0140673620306280.
 36. Day M. Covid-19: ibuprofen should not be used for managing symptoms, say doctors and scientists. *BMJ*. 17 de marzo de 2020;m1086.
 37. FRANCISCO EM. EMA gives advice on the use of non-steroidal anti-inflammatories for COVID-19 [Internet]. European Medicines Agency. 2020 [citado 22 de marzo de 2020]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-gives-advice-use-non-steroidal-anti-inflammatories-covid-19>
 38. World Health Organization (WHO) en Twitter: «Q: Could #ibuprofen worsen disease for people with #COVID19? A: Based on currently available information, WHO does not recommend against the use of ibuprofen. <https://t.co/n39DFt2amF>» / Twitter [Internet]. Twitter. [citado 22 de marzo de 2020]. Disponible en: <https://twitter.com/WHO/status/1240409217997189128>
 39. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res*. marzo de 2020;30(3):269-71.
 40. Lai C-C, Shih T-P, Ko W-C, Tang H-J, Hsueh P-R. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges. *Int J Antimicrob Agents*. marzo de 2020;55(3):105924.
 41. Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, Lofy KH, Wiesman J, Bruce H, et al. First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States. *N Engl J Med*. 5 de marzo de 2020;382(10):929-36.
 42. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 18 de marzo de 2020;NEJMoa2001282.
 43. Yao X, Ye F, Zhang M, Cui C, Huang B, Niu P, 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*. 9 de marzo de 2020;ciaa237.
 44. Colson P, Rolain J-M, Lagier J-C, Brouqui P, Raoult D. Chloroquine and hydroxychloroquine as available weapons to fight COVID-19. *Int J Antimicrob Agents*. marzo de 2020;105932.
 45. 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*. :2.
 46. Liu J, Cao R, Xu M, Wang X, Zhang H, Hu H, et al. Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. *Cell Discov*. diciembre de 2020;6(1):16.
 47. **Gautret P, Lagier J-C, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents*. marzo de 2020;105949.** *Estudio francés en el que se reporta un 100% de efectividad en la combinación hidroxiclороquina con azitromicina para el tratamiento de COVID-19.*
 48. **Safety and Immunogenicity Study of 2019-nCoV Vaccine (mRNA-1273) to Prevent SARS-CoV-2 Infection - Full Text View - ClinicalTrials.gov** [Internet]. [citado 22 de marzo de 2020]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NC04283461> *Estudio clínico para la vacuna contra el SARS-CoV-2.*
 49. Sheahan TP, Sims AC, Graham RL, Menachery VD, Gralinski LE, Case JB, et al. Broad-spectrum antiviral GS-5734 inhibits both epidemic and

- zoonotic coronaviruses. *Sci Transl Med.* 28 de junio de 2017;9(396):eaal3653.
50. Chan JF-W, Yao Y, Yeung M-L, Deng W, Bao L, Jia L, et al. Treatment With Lopinavir/Ritonavir or Interferon- β 1b Improves Outcome of MERS-CoV Infection in a Nonhuman Primate Model of Common Marmoset. *J Infect Dis.* 15 de diciembre de 2015;212(12):1904-13.
51. **Lau H, Khosrawipour V, Kocbach P, Mikolajczyk A, Schubert J, Bania J, et al. The positive impact of lockdown in Wuhan on containing the COVID-19 outbreak in China. *J Travel Med.* 17 de marzo de 2020;taaa037.**
Análisis de la efectividad de la contención comunitaria en China.
52. Ng Y. Evaluation of the Effectiveness of Surveillance and Containment Measures for the First 100 Patients with COVID-19 in Singapore – January 2–February 29, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 2020 [citado 22 de marzo de 2020];69. Disponible en: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6911e1.htm>
53. Life During Coronavirus: What Different Countries Are Doing To Stop The Spread [Internet]. NPR.org. [citado 22 de marzo de 2020]. Disponible en: <https://www.npr.org/sections/goatsandsoda/2020/03/10/813794446/life-during-coronavirus-what-different-countries-are-doing-to-stop-the-spread>
54. van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med.* 17 de marzo de 2020;NEJMc2004973.
55. Contacto – gob.mx [Internet]. [citado 22 de marzo de 2020]. Disponible en: <https://coronavirus.gob.mx/contacto/>
56. Personal de salud – gob.mx [Internet]. [citado 22 de marzo de 2020]. Disponible en: <https://coronavirus.gob.mx/personal-de-salud/>
57. gob.mx – Coronavirus [Internet]. [citado 22 de marzo de 2020]. Disponible en: <https://coronavirus.gob.mx/>
58. Peiris JSM. The Severe Acute Respiratory Syndrome. *N Engl J Med.* 2003;11.
59. Liu Y, Gayle AA, Wilder-Smith A, Rocklöv J. The reproductive number of COVID-19 is higher compared to SARS coronavirus. *J Travel Med.* 13 de marzo de 2020;27(2):taaa021.
60. Cheng PK, Wong DA, Tong LK, Ip S-M, Lo AC, Lau C-S, et al. Viral shedding patterns of coronavirus in patients with probable severe acute respiratory syndrome. *The Lancet.* mayo de 2004;363(9422):1699-700.
61. Phan LT, Nguyen TV, Luong QC, Nguyen TV, Nguyen HT, Le HQ, et al. Importation and Human-to-Human Transmission of a Novel Coronavirus in Vietnam. *N Engl J Med.* 27 de febrero de 2020;382(9):872-4.