

SARS-CoV-2 y COVID19: CARACTERÍSTICAS, DIAGNÓSTICO, TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

M. de los ANGELES CALVO TORRAS

El propósito de este artículo de revisión, es proporcionar al lector, de forma ordenada y resumida los datos de que se dispone en el momento actual para facilitar el conocimiento y las medidas de prevención y control de deben adoptarse, según las recomendaciones de las autoridades sanitarias.

CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS CORONAVIRUS

Los coronavirus se integran en el orden Nidovirales, Familia Coronaviridae y subfamilia Orthocoronavirinae. Esta subfamilia comprende cuatro géneros: Alphacoronavirus, Betacoronavirus, Gammacoronavirus y Deltacoronavirus de acuerdo a su estructura genética.

Los alfacoronavirus y betacoronavirus infectan solo a mamíferos y normalmente son responsables de infecciones respiratorias en humanos y gastroenteritis en animales.

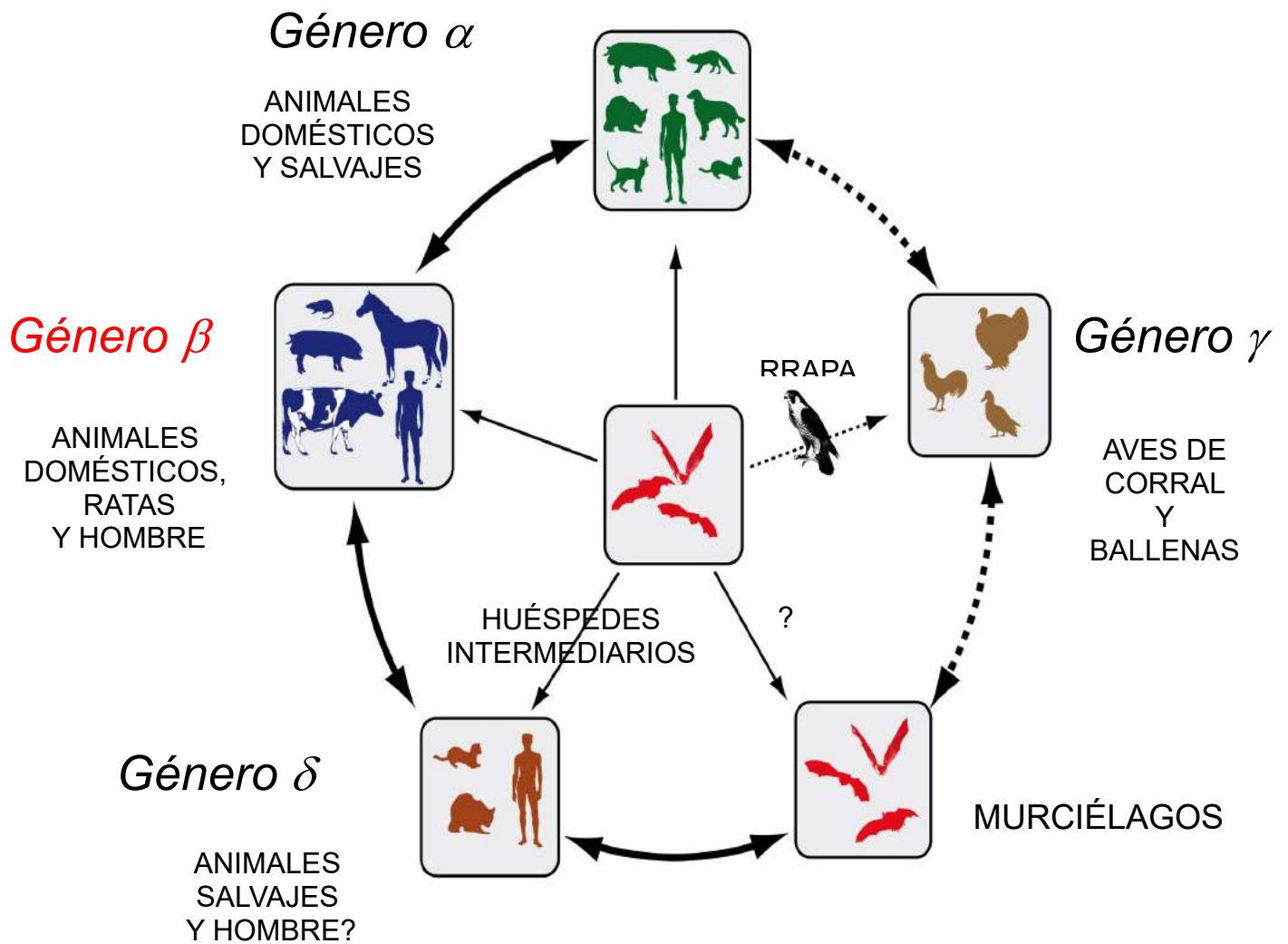
Hasta la aparición del SARS-CoV-2, se habían descrito seis coronavirus en seres humanos (HCoV-NL63, HCoV-229E, HCoV-OC43 y HKU1) que son responsables de un número importante de las infecciones leves del tracto respiratorio superior en personas adultas inmunocompetentes, pero que pueden causar cuadros más graves en niños y ancianos con estacionalidad típicamente invernal.

El SARS-CoV y MERS-CoV, ambos patógenos emergentes a partir de un reservorio animal, son responsables de infecciones respiratorias graves de corte epidémico con gran repercusión internacional debido a su morbilidad y mortalidad. El coronavirus SARS-CoV-2 supone el séptimo coronavirus aislado y caracterizado capaz de provocar infecciones en el ser humano.

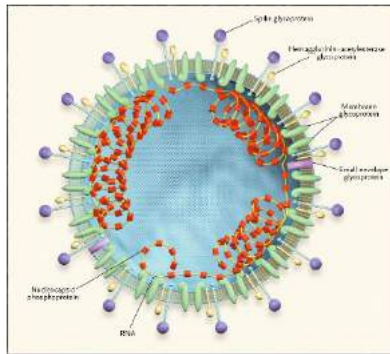
Los coronavirus causan infección en los seres humanos y en una variedad de animales, incluyendo aves y mamíferos como camellos, gatos y murciélagos. Se trata de una enfermedad zoonótica, lo que significa que pueden transmitirse de los animales a los humanos. Los coronavirus que afectan al ser humano (HCoV) pueden producir cuadros clínicos que van desde el resfriado común con patrón estacional en invierno hasta otros más graves como los producidos por los virus del Síndrome Respiratorio Agudo Grave (SARS) y del Síndrome Respiratorio de Oriente Próximo (MERS-CoV).

La relación entre los géneros de Coronaviridae y su distribución a nivel de especies, así como sus interrelaciones, se resumen en el Esquema núm 1.

Esquema núm. 1.- Géneros de Coronavirus y su distribución e interrelación (adaptado de Bosch A. Comunicación personal).



Bajo el punto de vista de su estructura, los coronavirus son virus esféricos de 100-160 nm de diámetro, con envuelta y que contienen ARN monocatenario (ssRNA) de polaridad positiva de entre 26 y 32 kilobases de longitud. El genoma del virus SARS-CoV-2 codifica 4 proteínas estructurales: la proteína S (spike protein), la proteína E (envelope), la proteína M (membrane) y la proteína N (nucleocapsid). La proteína N está en el interior del virión asociada al RNA viral, y las otras cuatro proteínas están asociadas a la envuelta viral. La proteína S se ensambla en homotrímeros, y forma estructuras que sobresalen de la envuelta del virus. La proteína S contienen el dominio de unión al receptor celular y por lo tanto es la proteína determinante del tropismo del virus y además es la proteína que tiene la actividad de fusión de la membrana viral con la celular y de esta manera permite liberar el genoma viral en el interior de la célula que va a infectar.



Esquema núm. 2.- Coronavirus (OMS, CDC)

Estudios filogenéticos

los estudios filogenéticos revisados, indican que probablemente el virus tenga su origen en los murciélagos y que de ellos puede pasar al hombre a través de mutaciones o recombinaciones en un hospedador intermediario, probablemente algún animal vivo del mercado de Wuhan. Se ha indicado la posibilidad del pangolín, como intermediario, pero no se ha podido demostrar.

Se consiguió aislar el virus causante de los primeros nueve casos de neumonía en ciudadanos de Wuhan (China), obteniéndose, la secuencia genómica completa de siete de estas muestras, más dos secuencias parciales de las otras dos muestras. Los genomas completos secuenciados de estos eran prácticamente idénticos entre sí con un porcentaje de homología del 99%, lo que apoya la idea de que es un virus de muy reciente introducción en la población humana. El análisis filogenético de estas secuencias, permite destacar una alta homología con virus del género Betacoronavirus, concretamente un 88% de identidad con dos coronavirus aislados de murciélagos en 2018. Estas secuencias mostraron, sin embargo, una homología de secuencia menor con el virus SARS (79%) y el virus MERS (50%).

La diferencia detectada con las cepas identificadas como SARS-CoV ha sido considerada como suficiente para poder clasificar al patógeno actual como 2019-nCoV o más recientemente designado como SARS-CoV-2, nuevo miembro del género Betacoronavirus. Podemos destacar que una diferencia notable es que la proteína S del nuevo coronavirus es de mayor longitud que la relativa en las cepas homólogas aisladas murciélagos.

Se ha podido demostrar que SARS-CoV, es capaz de entrar en la célula, teniendo como receptor el enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE-2), una exopeptidasa de membrana presente en muchas células humanas, destacando su presencia en el epitelio ciliado bronquial y en los neumocitos tipo II. Cabe resaltar que estudios recientes, han permitido establecer, la estructura de la proteína S unida a la proteína ACE-2.

El genoma del virus SARS-Cov-2 es muy estable, dado que se ha podido secuenciar a partir de 104 cepas aisladas de pacientes entre finales de diciembre y mediados de Febrero y las secuencias poseen un 99.9% de homología.

CARACTERÍSTICAS DE LA ENFERMEDAD ORIGINADA POR EL VIRUS SARS-CoV-2

La enfermedad desencadenada por el SARS-CoV-2, se denomina COVID-19.

Período de incubación e intervalo serial

El periodo de incubación medio es de 5-6 días, con un rango de 1 a 14 días

El intervalo serial medio o tiempo transcurrido entre casos sucesivos de una cadena de transmisión que presentan el mismo estadio de la enfermedad, calculado hasta el momento presnetese cifra en: $7,5 \pm 3,4$ días .

Duración de la enfermedad

El tiempo medio desde el inicio de los síntomas hasta la recuperación es de 2 semanas cuando la enfermedad ha sido leve y 3-6 semanas cuando ha sido grave o crítica. El tiempo entre el inicio de síntomas hasta la instauración de síntomas graves como la hipoxemia es de 1 semana, y de 2-8 semanas hasta que se produce el fallecimiento.

Número básico de reproducción y tasa de ataque secundaria

El número básico de reproducción (R_0) , que define el promedio de casos secundarios producidos a partir un caso, calculado mediante modelización a partir de datos preliminares disponibles se ha estimado entre 2-3 (18–20). En el brote de Wuhan el R_0 fue de 2-2,5. Sin embargo, este valor es cambiante desde que comienza la epidemia y disminuye con la aplicación de medidas de Salud Pública como se ha observado en Whan y el resto de China.

Por causas aún no conocidas, se ha observado que hay eventos con personas infectadas que muestran una altísima tasa de trasmisión del virus frente a otras situaciones en la cual transmisión es mucho menor .

Casos asintomáticos

Los casos asintomáticos son más frecuentes en niños y se ha observado que algunos de ellos presentan alteraciones radiológicas pulmonares, como opacidades multifocales y alteraciones analíticas, como la elevación de la fosfatasa alcalina.

Información epidemiológica

El 31 de diciembre de 2019, la Comisión Municipal de Salud y Sanidad de Wuhan (provincia de Hubei, China) informó sobre un grupo de 27 casos de neumonía de etiología desconocida, con una exposición común a un mercado mayorista de marisco, pescado y animales vivos en la ciudad de Wuhan, incluyendo siete casos graves. El inicio de los síntomas del primer caso fue el 8 de diciembre de 2019. El 7 de enero de 2020, las autoridades chinas identificaron como agente causante del brote un nuevo tipo de virus de la familia Coronaviridae que posteriormente ha sido denominado SARS-CoV-2, cuya secuencia genética fue compartida por las autoridades chinas el 12 de enero .

Desde el inicio de la epidemia hasta el 06.03.2020 se han detectado más de 95.000 casos, de los cuales más de 17.000 se han detectado fuera de China y el número de fallecidos a nivel global asciende a más de 3.300.

Fuente de infección

La fuente primaria más probable de la enfermedad producida por el SARS-CoV-2 es de origen animal. En este momento parece claro que el reservorio del virus es el murciélago, mientras que se sigue investigando acerca del animal hospedador intermediario, habiendo controversia entre el pangolín y otros .

Transmisión

- Mecanismo de transmisión animal-humano

No se conoce hasta el momento, como se produjo la transmisión del virus de la fuente animal a los primeros casos humanos. La hipótesis más plausible es la que señala el contacto directo con los animales infectados o sus secreciones respiratorias y/o material procedente del aparato digestivo.

- Mecanismo de transmisión humano-humano

La vía de transmisión entre humanos es a través de las secreciones de personas infectadas, principalmente por contacto directo con gotas respiratorias de más de 5 micras (capaces de transmitirse a distancias de hasta 2 metros) y las manos o los fómites contaminados con estas secreciones seguido del contacto con la mucosa de la boca, nariz u ojos (8). El SARS-CoV-2 se ha detectado en secreciones nasofaríngea, incluyendo la saliva.

Actualmente se desconoce el tiempo de supervivencia de SARS-CoV-2 en el medio ambiente. Los coronavirus humanos pueden permanecer activos en superficies inanimadas hasta 9 días, sin embargo a temperaturas $\geq 30^{\circ}\text{C}$ la supervivencia es más corta. Se estima que la supervivencia del SARS-CoV es de varios días y la del MERS-CoV >48 horas a una temperatura ambiente promedio (20°C) en diferentes superficies. Los coronavirus humanos se inactivan de forma eficiente en presencia de etanol al 95% o de hipoclorito sódico en concentraciones superiores al 0.1%).

La transmisión aérea o por aerosoles (capaz de transmitirse a una distancia de más de 2 metros) no ha podido ser demostrada en el brote de SARS-CoV-2 en China. Sin embargo se cree que esta podría ocurrir durante la realización de procedimientos médicos invasivos del tracto respiratorio. Durante el brote de SARS de 2003 se pudo detectar la presencia del virus en el aire de habitaciones de pacientes hospitalizados.

Aunque hay una publicación en la que se ha detectado el genoma y el virus infeccioso en heces de personas enfermas, la transmisión a través de las heces es otra hipótesis para la cual no existe evidencia en esta epidemia hasta la fecha. Las manifestaciones clínicas gastrointestinales, aunque presentes no son demasiado frecuentes en los casos de COVID-19 (16), lo que indicaría que esta vía de transmisión, en caso de existir, tendría un impacto menor en la evolución de la epidemia.

No hay evidencia suficiente acerca de la transmisión vertical del SARS-CoV-2, aunque los datos de una serie de 9 embarazadas indican la ausencia del virus en muestras de líquido amniótico, cordón umbilical y leche materna.

- Transmisión comunitaria y en centros sanitarios

En el brote de China la transmisión intrafamiliar fue muy frecuente: en la provincia de Guandong y Sichuan, con 344 agrupaciones de casos estudiados, el 78-85% ocurrieron en familias.

En el inicio de la epidemia, se publicó una alta transmisión intrahospitalaria a trabajadores sanitarios de los hospitales de Wuhan (40%), que luego fue descendiendo (2% en la serie de Guan). Según las conclusiones de la misión de la OMS en China, una vez se tomaron medidas de protección individual adecuadas, la transmisión a sanitarios descendió drásticamente. Entre los 40.000 trabajadores sanitarios que se enviaron a apoyar a los de Hubei se detectaron pocos casos de infección que fueron atribuidos a transmisión comunitaria.

-Transmisión a partir de casos asintomáticos

En el análisis global del brote en China, la misión de la OMS sugirió que los casos asintomáticos tuvieron poca relevancia en la dinámica de la transmisión. En este contexto, se detectaron un número mínimo de asintomáticos, que posteriormente desarrollaron síntomas. En contraste, en el barco Diamond Princess, cuarentenado en Japón, en el que se realizaron pruebas diagnósticas a 3700 pasajeros, el 50 % de los que tuvieron resultados positivos estaban asintomáticos. En contextos sin transmisión comunitaria se han descrito algunos casos en los que pudo ocurrir transmisión a partir de casos asintomáticos. Inicialmente se describió un caso de transmisión a partir de una paciente asintomática en Alemania, que posteriormente desarrolló síntomas. En una provincia de China con escasa transmisión comunitaria se ha descrito un agrupamiento intrafamiliar en el que se detectaron varios casos secundarios a partir de un caso asintomático procedente de Wuhan. En este agrupamiento, el caso índice, al igual que el de Alemania se encontraba en periodo prodrómico. Por último, se han descrito también otros agrupamientos en los que el caso índice estaba asintomático y permaneció asintomático durante el periodo de seguimiento.

Diagnóstico de laboratorio

La prueba diagnóstica que permite detectar y amplifica una región conservada común a todos los betacoronavirus es la RT-PCR. Una vez conocida la secuencia genética del SARS-CoV2, se han desarrollado varias RT-PCR para detectar regiones de SARS-CoV-2 a partir de muestras respiratorias, que corresponde a frotis nasofaríngeos y orofaríngeos, lavados nasofaríngeos, lavados broncoalveolares, aspirados traqueales y esputos y también del suero.

Las pruebas serológicas disponibles, actualmente no son específicas para el SARSCoV-2 pero sí para los coronavirus.

Recientemente se ha publicado un estudio en el que se demuestra que el virus puede detectarse y cultivarse a partir de una muestra de saliva.

Carga viral en muestras clínicas

Mediante la técnica de RT-PCR se ha observado que los infectados presentan en su mayoría una alta carga viral (entre 10⁴ y 10⁸ copias de genoma/ml por muestra nasofaríngea o de saliva). El virus se detecta, por lo general, desde el inicio de los síntomas, alcanza su pico máximo entre los días 5 y 6, y mayoritariamente baja significativamente o desaparece sobre el día 10. No obstante, en algunos casos se han detectado cantidades pequeñas de virus hasta 21 días después del inicio de síntomas. Esta elevada carga viral en nuestras clínicas es uno de los factores que probablemente influye en la alta transmisibilidad de este virus.

Muestras recomendadas para análisis y diagnóstico

Las muestras recomendadas para el diagnóstico en el laboratorio de la Comunidad Autónoma o el Centro Nacional de Microbiología (CNM) ante un caso en investigación son:

Muestras del tracto respiratorio:

a. Superior: exudado nasofaríngeo y/o orofaríngeo en pacientes ambulatorios.

y

b. Inferior preferentemente lavado broncoalveolar, esputo (si es posible) y/o aspirado endotraqueal, especialmente en pacientes con enfermedad respiratoria grave.

Si un paciente no tiene signos o síntomas de infección del tracto respiratorio inferior o si la toma de muestras del tracto respiratorio inferior está clínicamente indicada, pero no es posible su recolección, se puede optar por estudiar solo las muestras respiratorias de tracto superior.

Se considera que con una prueba negativa es suficiente para descartar el caso. Sin embargo, si las pruebas iniciales son negativas en un paciente con una alta sospecha clínica y epidemiológica para SARS-CoV-2 (especialmente cuando solo se han recogido muestras de tracto respiratorio superior o la muestra recogida inicialmente no estaba tomada adecuadamente) se repetirán las pruebas diagnósticas con nuevas muestras del tracto respiratorio. Se podrán extraer muestras adicionales como sangre, orina o heces.

Para la confirmación en el Centro Nacional de Microbiología (CNM) de casos positivos y casos no resueltos o no concluyentes se enviarán las mismas muestras que en el apartado anterior.

En los casos confirmados, se enviarán también las siguientes muestras al CNM:

- Pareja de sueros tomadas con al menos 14-30 días de diferencia, recogiéndose el primer suero en la primera semana de enfermedad (fase aguda). Si se recoge solamente una única muestra de suero se debe tomar al menos 14 días después del inicio de los síntomas para poder confirmar la presencia de anticuerpos específicos.

- Heces y orina. Para confirmar o descartar la excreción de virus por vías alternativas a la vía respiratoria en pacientes positivos.

Para dar el alta de los casos confirmados se requerirá la obtención de resultados de laboratorio negativos en 2 muestras respiratorias separadas por al menos 24h.

Las muestras respiratorias recomendadas pueden ser modificadas en función de la información de la se vaya disponiendo en un futuro.

Las muestras clínicas deben ser tratadas como potencialmente infecciosas y se consideran de categoría B: deben ser tratadas como otras muestras biológicas de este tipo y, si requirertransporte fuera del centro sanitario o domicilio a un laboratorio, serán transportadas en triple embalaje por los procedimientos habituales

El envío de muestras al CNM debe ser autorizado por la Autoridad de Salud Pública.

Las muestras deben mantenerse refrigeradas a 4°C. El envío al CNM debe hacerse también a 4°C.

Distribución de la enfermedad por edad y sexo

Según información proporcionada el día 06.02.2020 se describen las características de 1.099 personas que requirieron hospitalización. La media de edad fue de 47 años, 0,9% eran menores de 15 años y un 41,9% mujeres.

Gravedad y letalidad

Los datos sobre gravedad de los casos confirmados han ido variando a lo largo del tiempo, lo cual es frecuente durante los brotes de enfermedades emergentes, en los que inicialmente se detectan los casos más graves y a medida que evoluciona se identifican casos más leves. Por el momento la evidencia es limitada por lo que los datos deben interpretarse con precaución debido a la actualización constante de los mismos.

Hasta la fecha, la proporción de defunciones entre los casos confirmados ha oscilado en torno al 3% en China. En los brotes detectados en otros países se han observado cifras diferentes a las notificadas en China, siendo mayores en algunos países como Irán al comienzo del brote y menores en otros como Corea del Sur o Singapur, lo que puede responder a diferencias en la sensibilidad de los sistemas de vigilancia de cada país. Además, ya que las defunciones se producen al cabo de varios días desde la notificación y los casos nuevos se actualizan cada día, estos cálculos deben interpretarse de forma cautelosa. El tiempo transcurrido entre el diagnóstico y el desenlace (muerte/recuperación), así como el grado de infra-notificación de los casos, especialmente de los menos graves, varía con el tiempo y entre ciudades y países, por lo que una estimación precisa de la letalidad no es posible en la actualidad (35). En las primeras dos series publicadas de casos hospitalizados (n=41 y n=99), la letalidad fue 15% y 11% respectivamente, lo que refleja la situación inicial de la epidemia que se ha comentado (16,36). En la serie hospitalaria de 1.099 casos la letalidad ha sido del 1,35% con un 93,6% de casos aún ingresados, lo que indica que este resultado es muy poco valorable. Mediante modelización se ha estimado una letalidad entre los casos hospitalizados de 14%.

Sintomatología y evolución clínica

En el informe de la misión de la OMS en China se describen los síntomas y signos más frecuentes 55.924 casos confirmados por laboratorio, que incluyen: fiebre (87,9%), tos seca (67,7%), astenia (38,1%), expectoración (33,4%), disnea (18,6%), dolor de garganta (13,9%), cefalea (13,6%), mialgia o artralgia (14,8%), escalofríos (11,4%), náuseas o vómitos (5,0%), congestión nasal (4,8%), diarrea (3,7%), hemoptisis (0,9%) y congestión conjuntival (0,8%).

Las características clínicas de los casos, podemos resumirlas en:

Los síntomas más frecuentes en el momento del ingreso son: fiebre, astenia y tos. El patrón radiológico más frecuente es el infiltrado alveolar.

En relación con los hallazgos de laboratorio, podemos destacar:

- El principal marcador de inflamación es la proteína C reactiva.
- Las alteraciones en la coagulación, especialmente del dímero D y del tiempo de protrombina son más frecuentes en pacientes con mayor gravedad.
- Alrededor de un tercio de los casos también han presentado marcadores positivos de citolisis hepática.
- La linfopenia grave ha sido el hallazgo hematológico más frecuente en los pacientes críticos (mediana 630/mm³).

En los casos publicados, la presencia de comorbilidades oscila entre un 23,2% y 51,0%; siendo la enfermedad cardiovascular (en particular la hipertensión arterial) y la diabetes las más frecuentes entre los hospitalizados, si bien se incluyen casos de distinta gravedad y no son claramente interpretables.

La duración desde el inicio de la enfermedad hasta presentar disnea ha sido, de promedio de 5 días .

Casos pediátricos

En el brote de China se ha observado una tasa de afectación muy baja en menores de 18 años, aunque en los estudios de contactos se detectaron de forma frecuente. Entre 44.672 casos confirmados en China, sólo 416 se detectaron en niños de 0 a 9 años (0,9%) y 549 en niños de 10-19 años (1,2%). Por lo observado en estos casos, la enfermedad ha sido mucho más leve: sólo 2,5% y 0,2% de los menores desarrollan enfermedad grave o crítica. En el brote de China no se han podido documentar casos de transmisión de niños a adultos, Se ha descrito una clínica leve o ausencia de síntomas, incluso aunque presentaran con carga viral alta.

Casos en mujeres embarazadas

Existen muy pocos datos disponibles de embarazadas afectadas de COVID-19, pero parece que las embarazadas no son más susceptibles de infectarse por coronavirus, de hecho este nuevo coronavirus parece afectar más a hombres que mujeres.

En algunos casos se ha detectado alteración del bienestar fetal. El síntoma principal de los recién nacidos ha sido distrés respiratorio, seguido por fiebre, alteración de la función hepática, taquicardia, vómitos y neumotórax.

Dado el número limitado de casos, podríamos extrapolar, con mucha reserva que:

- La neumonía en las pacientes embarazadas no parece ser más grave que en el resto de grupos de población
- No hay evidencia de la transmisión intrauterina del SARS-CoV-2 en mujeres que adquieren la infección durante el tercer trimestre de embarazo.
- La infección perinatal por SARS-CoV-2 puede tener efectos adversos sobre los recién nacidos, como pérdida del bienestar fetal, parto prematuro, distrés respiratorio, trombocitopenia acompañado de alteración de la función hepática e incluso muerte.

Gravedad y complicaciones

La mayor experiencia acerca de COVID-19 procede del brote de China. En este contexto, 80% de los casos confirmados tuvieron sintomatología leve a moderada (incluyendo casos de neumonía leve), 13,8% tuvieron un curso clínico grave (disnea, taquipnea ≥ 30 /min, saturación $O_2 \leq 93\%$, $PaO_2/FiO_2 \leq 300$, y/o infiltrados pulmonares de $\geq 50\%$ de los campos radiológicos en 24-48%) y 6,1% presentaron un curso crítico (insuficiencia respiratoria, shock séptico y/o fallo multiorgánico). En esta situación no se pudo determinar el porcentaje de personas asintomáticas.

De la serie de 1.099 casos hospitalizados, 37 sufrieron distrés respiratorio del adulto, 11 shock séptico, 6 fallo renal, 1 coagulación intravascular diseminada y 1 rabdomiolisis, mientras que

en la serie de 99 casos hospitalizados, 23 requirieron ingreso en UCI, 17 sufrieron síndrome de distrés respiratorio del adulto, 3 fallo renal, 8 daño pulmonar agudo, 4 shock séptico y 1 neumonía asociada a ventilación mecánica. En el momento de publicar las series de Wang y Guan, 58 y 1029 casos permanecían ingresados respectivamente, por lo que las cifras de letalidad están subestimadas.

Las coinfecciones por otros virus parecen muy poco frecuentes, mientras que sí se describen ocasionalmente coinfecciones por bacterias y hongos (1 y 4 % respectivamente).

Según los datos publicados por el CDC de China con un total de 1.023 muertes entre los casos confirmados (44.672) la letalidad bruta fue 2,3%. El grupo de edad ≥ 80 años tuvo la letalidad más alta de todos los grupos de edad con 14,8%. Los pacientes que no presentaban comorbilidades tuvieron una tasa de letalidad de 0.9%, frente a los pacientes con comorbilidades que tuvieron tasas mucho más altas: 10.5% para aquellos con enfermedad cardiovascular, 7.3% para diabetes, 6.3% para enfermedad respiratoria crónica, 6.0% para hipertensión, y 5.6% para el cáncer. La tasa de letalidad también fue muy alta para los casos clasificados como críticos (insuficiencia respiratoria, shock séptico y/o disfunción / fallo multiorgánico) con un 49% .

Directrices generales de tratamiento

1. Inicio precoz del tratamiento de soporte a los pacientes con síndrome de distrés respiratorio del adulto (SDRA), dificultad respiratoria, hipoxemia o shock.
2. Administrar antimicrobianos empíricos para tratar los posibles agentes etiológicos del SDRA: iniciar dentro de la primera hora de tratamiento especialmente para pacientes con síntomas de sepsis, aunque se sospeche COVID-19. El desescalado o suspensión se realizará en base a los resultados microbiológicos y el curso clínico.
3. Administrar un inhibidor de la neuraminidasa sólo cuando hay circulación local del virus de la gripe u otros factores de riesgo para gripe como el antecedente de viajes o exposición a virus de la gripe no estacional. El coronavirus no produce neuraminidasa, por tanto, los inhibidores de neuraminidasa no son efectivos para SARS-CoV-2.
4. No administrar corticoesteroides sistémicos de forma rutinaria para el tratamiento del SDRA o de la neumonía viral fuera de los ensayos clínicos a menos que sean indicado por otra razón: una revisión sistemática de estudios observacionales que utilizaron corticoesteroides en pacientes con SARS no encontró beneficios significativos en la supervivencia, mientras que su uso sí se asoció a efectos adversos como la necrosis avascular, psicosis y diabetes(62). El uso de corticoides también se ha relacionado con la mayor incidencia de infección y el retraso en la eliminación del virus de las vías respiratorias inferiores (63,64).
5. El tratamiento debe ser adaptado a las condiciones de cada persona y sus comorbilidades.

Tratamientos específicos en estudio

- Inhibidores de la neuraminidasa

El oseltamivir oral también se está utilizado ampliamente para COVID-19 o casos sospechosos en los hospitales de China. Hasta la fecha no existen datos disponibles de que sea efectivo en

el tratamiento de COVID-19, pero como se ha hecho en otros contextos, dado que estamos en plena epidemia de gripe estacional, se considera que muchos casos sospechosos podrían beneficiarse de este tratamiento. Actualmente no está recomendado su uso y no está financiado en nuestro país, por lo que los inhibidores de la neuraminidasa no deben utilizarse rutinariamente.

- Análogos de nucleósidos

Los análogos de nucleósidos como la ribavirina y favipiravir también podrían representar una opción terapéutica frente a COVID-19. La ribavirina inhibe in vitro el crecimiento de virus tanto de ADN como de ARN, tales como mixovirus, paramixovirus, arenavirus, bunyavirus, virus del herpes, adenovirus y poxvirus. El favipiravir ha demostrado su eficacia frente a los virus de la gripe, West Nile, fiebre amarilla, enterovirus y virus de la fiebre del Valle del Rift entre otros. Durante el brote de SARS en 2004 la experiencia en 41 casos clínicos tratados con lopinavir/ritonavir comparados con 111 históricos tratados con ribavirina mostró grandes diferencias en la evolución clínica adversa (muerte o SADR): 2.4% vs 28.8%, $p < 0.001$, respectivamente. Por analogía de ambos virus, este tratamiento podría ser eficaz frente a COVID-19.

El remdesivir se está considerando como un medicamento de uso potencial para el tratamiento de COVID-19. En los experimentos en ratones infectados con MERS-CoV se observó una reducción significativa de la viremia frente al grupo control, así como la reducción del daño pulmonar (68). La eficacia y la seguridad del Remdesivir en pacientes con COVID-19 aún no está confirmada por investigaciones clínicas(69). En la actualidad, se está desarrollado ensayo clínico para la evaluación de su eficacia en pacientes con COVID-19 y ya se encuentra registrado (COVID-19 leve a moderado: NCT04252664; COVID-19 grave: NCT04257656).

- Inhibidores de la proteasa

La Comisión Nacional de Salud de la República Popular de China en sus directrices de tratamiento está suministrando como terapia antiviral el Interferon- α inhalado (5 millones dos veces al día) y la combinación de lopinavir/ritonavir (400mg/100mg dos veces al día) basados en el amplio espectro antiviral del interferón α y a la actividad in vitro del lopinavir/ritonavir frente a COVID-19. Hasta el momento no se tienen datos de la eficacia clínica de estos tratamientos.

- Anticuerpos monoclonales

Los anticuerpos monoclonales tienen un buen valor terapéutico para las infecciones virales y podrían llegar a ser medicamentos útiles en COVID-19, especialmente basados en el estudio prospectivo aleatorizado y controlado publicado por Mulangu et al encontró que la administración del triple anticuerpo monoclonal REGN-EB3 y el anticuerpo monoclonal simple MAb114 pueden reducir significativamente la mortalidad de los pacientes con Ébola y que se podría extrapolar a los pacientes con COVID-19(70).

- Otros medicamentos

Actualmente otros medicamentos han mostrado efectividad in vitro frente a SARS-CoV-2, como el péptido de fusión (EK1), el abidol (inhibidor de la quinasa), los inhibidores de la

síntesis de ARN (como el TDF, 3TC), y algunos grupos de antiinflamatorios; sin embargo no existen ensayos clínicos que lo confirmen.

Desarrollo de vacunas frente al SARS-CoV-2

Las vacunas han demostrado ser muy eficaces para el control de enfermedades infecciosas. Por ello, desde el inicio de la aparición del virus SARS-CoV-2 en humanos se han puesto en marcha muchas iniciativas con la intención de desarrollar, lo más rápidamente posible, vacunas seguras y eficaces. La experimentación previa en modelos animales realizadas con vacunas frente a los virus SARS y MERS ha mostrado que vacunas basada en la proteína S inducen anticuerpos que previenen una infección posterior por el correspondiente virus salvaje. alguna de las vacunas experimentales frente a SARS y MERS se ensayaron posteriormente en humanos en ensayos clínicos fase I, que son ensayos que incluyen menos de 50 personas y sólo permiten aportar datos iniciales de seguridad. Ninguna de estas vacunas entró posteriormente en ensayos de fases 2 y 3, que hubieran permitido valorar la respuesta inmune inducida y la protección conferida frente a la enfermedad, y por eso el desarrollo de ensayos clínicos en humanos frente al virus SARS-CoV2 empieza prácticamente desde cero.

Basados en la experimentación con los virus SARS y MERS, la mayoría de las vacunas que se están desarrollando frente al SARS-CoV-2 están basadas en la proteína S, que es la proteína que se une al receptor celular y media la actividad de fusión de membranas. Entre las aproximaciones en estudio las vacunas están basadas en: 1) proteína S recombinante purificada, bien como proteína completa, como un fragmento o como proteína de fusión; 2) proteína S expresada in vivo a partir de un virus recombinante, en una aproximación similar a la utilizada con las vacunas frente Ébola (77), en los cuales las proteína del virus Ébola se expresan a partir de un virus de la estomatitis vesicular (VSV Ervebo®), un adenovirus humano (Ad3, Ad5 y Ad26) o de chimpancé (ChAd3), o un virus vacunal recombinante (cepa MVA), y 3) proteína S expresada a partir de una vacuna basada en ácidos nucleicos (mRNAs o DNA). Las vacunas basadas en ácidos nucleicos son fáciles de fabricar y por eso su desarrollo se encuentra muy avanzado, y casi con toda seguridad empezarán ensayos de Fase I en Abril del presente año.

Una dificultad para el desarrollo de las vacunas frente al virus SARS-CoV-2, es que la experimentación en animales con vacunas frente a SARS y MERS mostró que alguna de ellas inducía una respuesta inmune que producía un daño inmunopatológico (caracterizado por eosinofilia) en los pulmones cuando el animal vacunado se desafiaba con el correspondiente virus salvaje. Este daño parece estar relacionado con la inducción de una respuesta inmune de tipo Th2, y parece ser similar a un fenómeno descrito desde hace tiempo para vacunas de sarampión y del virus respiratorio sincitial. El mecanismo por el cual determinadas vacunas frente al virus SARS puedan inducir este fenómeno no está claro y además no se sabe cómo trasladar la repercusión clínica de este efecto observado en animales a humanos. En cualquier caso el desarrollo clínico de cualquier vacuna frente a virus SARS-CoV-2 debe tener en cuenta este aspecto. Se está trabajando muy activamente en desarrollar un modelo animal que reproduzca la enfermedad humana que produce el SARSCoV-2 donde probar la eficacia e inmunopatología inducida por cualquier vacuna experimental antes de ensayarla en humanos. El hecho de que el virus SARS-CoV-2 tenga como receptor la proteína ACE-2, hace muy probable que animales transgénicos que expresan este receptor humano sean de gran utilidad

Definición de casos de infección por el nuevo coronavirus (SARS-CoV-2)

Las definiciones están basadas en las actuales recomendaciones de OMS, en permanente revisión y que se irán modificando según avance el conocimiento epidemiológico de esta infección.

Se considerarán casos en investigación de COVID-19 los que cumplan alguno de los siguientes criterios

- A. Cualquier persona con un cuadro clínico compatible con infección respiratoria aguda (inicio súbito de cualquiera de los siguientes síntomas: tos, fiebre, disnea) de cualquier gravedad y en los 14 días previos al inicio de los síntomas cumple cualquiera de los siguientes criterios epidemiológicos:
 - 1. Historia de viaje a áreas con evidencia de transmisión comunitaria. Las áreas consideradas actualmente se pueden consultar en el siguiente enlace: <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/areas.htm>
 - 2. Historia de contacto estrecho con un caso probable o confirmado.
- B. Cualquier persona que se encuentre hospitalizada por una infección respiratoria aguda con criterios de gravedad (neumonía, síndrome de distrés respiratorio agudo, fallo multiorgánico, shock séptico, ingreso en UCI, o fallecimiento) en la que se hayan descartado otras posibles etiologías infecciosas que puedan justificar el cuadro (resultados negativos como mínimo para un panel de virus respiratorios, incluyendo gripe).

Estos criterios deben servir como una guía para la evaluación. Las autoridades de salud pública valorarán conjuntamente con los profesionales asistenciales el cumplimiento de los criterios de forma individualizada. Esta información podrá evolucionar en función de la nueva información disponible.

A efectos de la definición de caso, se clasifica como contacto estrecho:

- Cualquier persona que haya proporcionado cuidados a un caso probable o confirmado mientras el caso presentaba síntomas: trabajadores sanitarios que no han utilizado las medidas de protección adecuadas, miembros familiares o personas que tengan otro tipo de contacto físico similar;
- Cualquier persona que haya estado en el mismo lugar que un caso probable o confirmado mientras el caso presentaba síntomas, a una distancia menor de 2 metros (ej. convivientes, visitas);
- Se considera contacto estrecho en un avión, a los pasajeros situados en un radio de dos asientos alrededor de un caso probable o confirmado mientras el caso presentaba síntomas y a la tripulación que haya tenido contacto con dichos casos.

Procedimiento de notificación de casos

Los casos en investigación deben ser comunicados de forma urgente a los servicios de salud pública de cada Comunidad Autónoma (CCAA), que a su vez lo notificarán, de forma urgente al Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias (CCAES) del Ministerio de Sanidad y al Centro Nacional de Epidemiología (CNE) del ISCIII.

Desde el CCAES y el ISCIII (CNE y CNM) se transmitirá la información a los organismos nacionales e internacionales según proceda.

Estudio y manejo de contactos

El estudio de contactos se realizará en aquellos que cumplen la definición de contacto especificada anteriormente. Desde Salud Pública de las CCAA, se enviará diariamente información agregada sobre el seguimiento de contactos al CCAES y al CNE según se establezca.

Manejo de contactos: Las autoridades de salud pública establecerán los mecanismos para realizar la investigación de los contactos estrechos. El estudio y manejo de contactos estrechos está indicado cuando el caso se clasifica como caso probable o confirmado. A estos contactos se les recogerán los datos epidemiológicos básicos. Cualquier persona asintomática que cumpla la definición de contacto estrecho deberá ser informada y se iniciará una vigilancia activa, siguiendo los protocolos establecidos en cada CCAA. Estas personas deben estar localizables a lo largo del periodo de seguimiento. De forma general, es recomendable que limiten las actividades sociales y los viajes no esenciales. Deben de ser informados de las precauciones de higiene respiratoria y lavado de manos. Se considerarán contactos casuales a las personas que hayan estado en el mismo espacio cerrado con un caso mientras era sintomático, pero que no cumplan los criterios para ser considerado contacto estrecho. No se realizará una búsqueda activa de estas personas. Si se identificaran personas que puedan encontrarse en este grupo, se les recomendará una vigilancia pasiva (estarán atentos a la aparición de síntomas respiratorios y si es el caso, informarán a salud pública de la forma que se haya establecido en cada CCAA). Podrán llevar una vida normal, en familia, con amigos y, en general, en el ámbito laboral.

En cualquier caso, se realizará una valoración individualizada de cada situación, adaptando las recomendaciones a cada caso específico teniendo en cuenta el riesgo de exposición, aspectos sociales, culturales o sanitarios que puedan hacer recomendable un cese temporal de las actividades laborales o la aplicación de medidas de cuarentena si las Autoridades de Salud Pública así lo consideran. No se recomienda recogida de muestra de rutina de los contactos. Si durante los 14 días posteriores a la exposición desarrollara síntomas, deberá hacer autoaislamiento inmediato domiciliario y contactar de forma urgente con el responsable que se haya establecido para su seguimiento. Estas personas deberán ser investigadas para descartar infección por SARS-CoV-2 considerándoles caso en investigación y debiendo cumplimentarse el formulario correspondiente.

Medidas dirigidas a la prevención y control de la infección

Los coronavirus se transmiten principalmente por las gotas respiratorias de más de 5 micras y por el contacto directo con las secreciones de pacientes infectados. También podrían transmitirse por aerosoles en procedimientos terapéuticos que los produzcan. Debido a ello,

las precauciones para el manejo de los pacientes en investigación, probables o confirmados por SARS-CoV-2 deben incluir las precauciones estándar, precauciones de contacto y precauciones de transmisión por gotas.

En el entorno laboral las medidas preventivas se enmarcan en el Real Decreto 664/1997, de 12 de mayo, sobre la protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición a agentes biológicos durante el trabajo y el daño, si se produce, puede tener la consideración legal de contingencia profesional.

Dada la situación de incertidumbre sobre las características de la transmisión de este virus, la situación epidemiológica actual en nuestro país y el principio de precaución, las medidas recomendadas en este momento, que se irán revisando según se disponga de más información sobre la enfermedad y su epidemiológica, son las siguientes:

a) El personal sanitario, de cualquier servicio, debe establecer de forma rápida si un paciente con Infección Respiratoria Aguda (IRA) cumple los criterios de caso en investigación de SARS-CoV-2.

b) En los centros sanitarios, los pacientes que se identifiquen como casos en investigación deberán separarse de otros pacientes, se les pondrá una mascarilla quirúrgica y serán conducidos de forma inmediata a una zona de aislamiento. El personal que les acompañe hasta la zona de aislamiento llevará mascarilla quirúrgica.

c) Los casos en investigación deben ser aislados a la espera de los resultados de las pruebas diagnósticas. Si el cuadro clínico no lo precisa y se puede garantizar el aislamiento domiciliario, estas personas pueden permanecer en aislamiento en su domicilio, no siendo necesario un ingreso hospitalario.

d) En el momento epidemiológico actual y de forma general, los casos probables y confirmados se ingresarán en un hospital en aislamiento de contacto y por gotas.

e) En los casos probables y confirmados en los que la situación clínica no haga necesario su ingreso hospitalario, podrá valorarse su asistencia y aislamiento domiciliario, valorando tanto criterios clínicos como las circunstancias del entorno sanitario y social. Se debe garantizar que las condiciones de la vivienda posibilitan el aislamiento del paciente en una habitación individual bien ventilada y el uso de un baño propio, que el paciente está plenamente disponible para las evaluaciones médicas que sean necesarias y que tanto el paciente como sus convivientes son capaces de aplicar de forma correcta y consistente las medidas básicas de higiene, prevención y control de la infección. Los servicios sanitarios proporcionarán al paciente y sus convivientes todas las indicaciones necesarias.

f) El personal sanitario que atienda a casos en investigación, probables o confirmados para infección por SARS-CoV-2 o las personas que entren en la habitación de aislamiento (p. ej familiares, personal de limpieza...) deben llevar un equipo de protección individual para la prevención de infección por microorganismos transmitidos por gotas y por contacto que incluya bata resistente a líquidos, mascarilla, guantes y protección ocular antisalpicaduras (9,10). Aunque por el momento no existe evidencia de transmisión aérea se recomienda como medida de precaución la utilización de mascarilla FFP2.

g) En los procedimientos que generen aerosoles, que incluyen cualquier procedimiento sobre la vía aérea, como la intubación traqueal, el lavado bronco-alveolar, o la ventilación manual, se deberán reducir al mínimo el número de personas en la habitación y todos deben llevar:

- Mascarilla de alta eficacia FFP2 o preferiblemente FFP3 si hay disponibilidad. - Protección ocular ajustada de montura integral o protector facial completo. - Guantes. - Batas impermeables de manga larga (si la bata no es impermeable y se prevé que se produzcan salpicaduras de sangre u otros fluidos corporales, añadir un delantal de plástico).

Si hay disponibilidad, se valorará realizar estos procedimientos en habitaciones de presión negativa.

h) Se debe cumplir una estricta higiene de manos antes y después del contacto con el paciente y de la retirada del EPI.

i) Es importante identificar a todo el personal sanitario que atiende a los casos en investigación, probables o confirmados de infección por nuevo coronavirus. El riesgo deberá ser valorado de forma individualizada. Si no se han cumplido las medidas de precaución, serán considerados contactos estrechos y se manejarán como tales.

j) Cuando sea necesario realizar el transporte del paciente, se realizará en una ambulancia con la cabina del conductor físicamente separada del área de transporte del paciente. El personal que intervenga en el transporte deberá ser informado previamente y deberá utilizar equipo de protección individual adecuado (punto f). Una vez finalizado el transporte se procederá a la desinfección del vehículo y a la gestión de los residuos producidos (puntos l y m).

k) Los trabajadores sanitarios que recogen muestras clínicas deben llevar el Equipo de Protección Individual adecuado: para la extracción de sangre y toma de muestras que no generan aerosoles seguir las recomendaciones del apartado f, para muestras que generan aerosoles seguir las recomendaciones del apartado g. El majo de muestras para la realización de analíticas de rutina en el laboratorio (por ejemplo hemograma o bioquímica) se realizará de la forma habitual aplicando las precauciones estándar de control de la infección.

l) Se deben seguir los protocolos de descontaminación, mantenimiento y eliminación de residuos utilizados habitualmente para otro tipo de microorganismos con el riesgo de propagación y mecanismo de transmisión similar. Los residuos se consideran residuos de Clase III o como residuos Biosanitarios Especiales (se considerarán como residuo Biosanitario Especial del Grupo 3, similar a la tuberculosis).

m) Se debe realizar la limpieza y desinfección de las superficies con las que ha estado en contacto el paciente y/o sus secreciones. La limpieza y desinfección se realizará con un desinfectante incluido en la política de limpieza y desinfección del centro sanitario. Estos virus se inactivan tras 5 minutos de contacto con desinfectantes de uso por el público en general, como la lejía o con una solución de hipoclorito sódico que contenga 1000 ppm de cloro activo (dilución 1:50 de una lejía con concentración 40-50 gr/litro preparada recientemente). El personal de limpieza utilizará equipo de protección individual adecuado dependiendo del nivel de riesgo que se considere en cada situación. Siempre que exista riesgo de crear aerosoles, se usará seguirán las recomendaciones del apartado f.

n) Las medidas de aislamiento se mantendrán hasta el cese de los síntomas y la obtención de dos resultados de laboratorio negativos en dos muestras respiratorias separadas por al menos 24h.

o) Un paciente podría excretar virus en heces y/o orina sin tener resultados positivos en sus muestras respiratorias. Esto debe tenerse en cuenta a la hora de establecer las recomendaciones al alta.

Se realizará una valoración individualizada de cada situación, adaptando las recomendaciones a cada caso específico teniendo en cuenta el riesgo de exposición, aspectos sociales, culturales o sanitarios que puedan hacer recomendable un cese temporal de las actividades laborales o la aplicación de medidas de cuarentena si las Autoridades de Salud Pública así lo consideran. No se recomienda recogida de muestra de rutina de los contactos.

Si durante los 14 días posteriores a la exposición desarrollara síntomas, deberá hacer autoaislamiento inmediato domiciliario y contactar de forma urgente con el responsable que se haya establecido para su seguimiento. Estas personas deberán ser investigadas para descartar infección por SARS-CoV-2 considerándoles caso en investigación y debiendo cumplimentarse el formulario adjunto.

RECOMENDACIONES PARA TODA LA POBLACIÓN

Las recomendaciones para toda la población, según la OMS (2020) son las siguientes:

Lávese las manos frecuentemente

Lávese las manos con frecuencia con un desinfectante de manos a base de alcohol o con agua y jabón.

¿Por qué? Lavarse las manos con un desinfectante a base de alcohol o con agua y jabón mata el virus si este está en sus manos.

Adopte medidas de higiene respiratoria

Al toser o estornudar, cúbrase la boca y la nariz con el codo flexionado o con un pañuelo; tire el pañuelo inmediatamente y lávese las manos con un desinfectante de manos a base de alcohol, o con agua y jabón.

¿Por qué? Al cubrir la boca y la nariz durante la tos o el estornudo se evita la propagación de gérmenes y virus. Si usted estornuda o tose cubriéndose con las manos puede contaminar los objetos o las personas a los que toque.

Mantenga el distanciamiento social

Mantenga al menos 1 metro (3 pies) de distancia entre usted y las demás personas, particularmente aquellas que tosan, estornuden y tengan fiebre.

¿Por qué? Cuando alguien con una enfermedad respiratoria, como la infección por el 2019-nCoV, tose o estornuda, proyecta pequeñas gotículas que contienen el virus. Si está demasiado cerca, puede inhalar el virus.

Evite tocarse los ojos, la nariz y la boca

¿Por qué? Las manos tocan muchas superficies que pueden estar contaminadas con el virus. Si se toca los ojos, la nariz o la boca con las manos contaminadas, puedes transferir el virus de la superficie a sí mismo.

Si tiene fiebre, tos y dificultad para respirar, solicite atención médica a tiempo

Indique a su prestador de atención de salud si ha viajado a una zona de China en la que se haya notificado la presencia del 2019-nCoV, o si ha tenido un contacto cercano con alguien que haya viajado desde China y tenga síntomas respiratorios.

¿Por qué? Siempre que tenga fiebre, tos y dificultad para respirar, es importante que busque atención médica de inmediato, ya que dichos síntomas pueden deberse a una infección respiratoria o a otra afección grave. Los síntomas respiratorios con fiebre pueden tener diversas causas, y dependiendo de sus antecedentes de viajes y circunstancias personales, el 2019-nCoV podría ser una de ellas.

Manténgase informado y siga las recomendaciones de los profesionales sanitarios

Manténgase informado sobre las últimas novedades en relación con la COVID-19. Siga los consejos de su dispensador de atención de salud, de las autoridades sanitarias pertinentes a nivel nacional y local o de su empleador sobre la forma de protegerse a sí mismo y a los demás ante la COVID-19.

¿Por qué? Las autoridades nacionales y locales dispondrán de la información más actualizada acerca de si la COVID-19 se está propagando en su zona. Son los interlocutores más indicados para dar consejos sobre las medidas que la población de su zona debe adoptar para protegerse.

Medidas de protección para las personas que se encuentran en zonas donde se está propagando la COVID-19 o que las han visitado recientemente (en los últimos 14 días)

Bibliografía recomendada

Ministerio de Sanidad. Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias Procedimiento de actuación frente a casos de infección por el nuevo coronavirus (SARS-CoV-2). 27/02/2020

Ministerio de Sanidad. Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias INFORME TÉCNICO Enfermedad por coronavirus, COVID-19 Actualización; 6 de marzo 2020

OMS 2.020. Brote de enfermedad por coronavirus (COVID-19): orientaciones para el público <https://www.who.int/es/emergencias/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public>

Wuhan seafood market pneumonia virus isolate Wuhan-Hu-1, complete genome. 23 de enero de 2020 [citado 7 de febrero de 2020]; Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/MN908947.3>

Novel Coronavirus (2019-nCoV) situation reports [Internet]. [citado 23 de enero de 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situationreports>

Paules CI, Marston HD, Fauci AS. Coronavirus Infections—More Than Just the Common Cold. JAMA [Internet]. 23 de enero de 2020 [citado 6 de febrero de 2020]; Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2759815>

World health Organization. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) [Internet]. 2020. Disponible en:

[https:// www.who.int/docs/defaultsource/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf](https://www.who.int/docs/defaultsource/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf)

Cyranoski D. Mystery deepens over animal source of coronavirus. *Nature*. marzo de 2020;579(7797):18-9.

Cui J, Li F, Shi Z-L. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol*. 2019;17(3):181-92.

Saif LJ. Animal coronavirus: lessons for SARS [Internet]. National Academies Press (US); 2004 [citado 6 de febrero de 2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK92442/>

Hung LS. The SARS epidemic in Hong Kong: what lessons have we learned? *J R Soc Med* [Internet]. agosto de 2003 [citado 6 de febrero de 2020];96(8):374-8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC539564/>

To KK-W, Tsang OT-Y, Chik-Yan Yip C, Chan K-H, Wu T-C, Chan JMC, et al. Consistent detection of 2019 novel coronavirus in saliva. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 12 de febrero de 2020;

Kampf G, Todt D, Pfaender S, Steinmann E. Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and its inactivation with biocidal agents. *J Hosp Infect*. 6 de febrero de 2020;

World health Organization. Water, sanitation, hygiene and waste management for COVID-19 [Internet]. 2020.

Disponible en: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331305/WHO2019-NcOV-IPC_WASH-2020.1-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y

European Centre for Disease Prevention and Control. Infection prevention and control for the care of patients with 2019-nCoV in healthcare settings [Internet]. 2020 feb. Disponible en: Infection prevention and control for the care of patients with 2019-nCoV in healthcare settings

Booth TF, Kournikakis B, Bastien N, Ho J, Kobasa D, Stadnyk L, et al. Detection of airborne severe acute respiratory syndrome (SARS) coronavirus and environmental contamination in SARS outbreak units. *J Infect Dis*. 1 de mayo de 2005;191(9):1472-7.

Yeo C, Kaushal S, Yeo D. Enteric involvement of coronaviruses: is faecal-oral transmission of SARS-CoV-2 possible? *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 19 de febrero de 2020;

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* [Internet]. 31 de enero de 2020 [citado 6 de febrero de 2020];0(0):null. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001191>

Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Lond Engl*. 30 de enero de 2020;

Chen H, Guo J, Wang C, Luo F, Yu X, Zhang W, et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *The Lancet* [Internet]. 12 de febrero de 2020 [citado 13 de febrero de 2020];0(0). Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)303603/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)303603/abstract)

Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus–Infected Pneumonia. *N Engl J Med* [Internet]. 29 de enero de 2020 [citado 6 de febrero de 2020]; Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001316>

Wu JT, Leung K, Leung GM. Nowcasting and forecasting the potential domestic and international spread of the 2019-nCoV outbreak originating in Wuhan, China: a modelling study. *The Lancet* [Internet]. 31 de enero de 2020 [citado 6 de febrero de 2020];0(0). Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30260-9/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30260-9/abstract)

Riou J, Althaus CL. Pattern of early human-to-human transmission of Wuhan 2019 novel coronavirus (2019-nCoV), December 2019 to January 2020. *Eurosurveillance* [Internet]. 30 de enero de 2020 [citado 6 de febrero de 2020];25(4):2000058. Disponible en: <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.4.2000058>

Huang LL, Shen SP, Yu P, Wei YY. [Dynamic basic reproduction number based evaluation for current prevention and control of COVID-19 outbreak in China]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi Zhonghua Liuxingbingxue Zazhi*. 1 de marzo de 2020;41(4):466-9.

Zhang S, Diao M, Yu W, Pei L, Lin Z, Chen D. Estimation of the reproductive number of Novel Coronavirus (COVID-19) and the probable outbreak size on the Diamond Princess cruise ship: A data-driven analysis. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis*. 22 de febrero de 2020;

Burke RM. Active Monitoring of Persons Exposed to Patients with Confirmed COVID-19 — United States, January–February 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 2020 [citado 4 de marzo de 2020];69.

Disponible en: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6909e1.htm>

Liu Y, Eggo RM, Kucharski AJ. Secondary attack rate and superspreading events for SARS-CoV-2. *Lancet Lond Engl*. 27 de febrero de 2020;

Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 7 de febrero de 2020;

Field Briefing: Diamond Princess COVID-19 Cases, 20 Feb Update [Internet]. [citado 4 de marzo de 2020]. Disponible en: <https://www.niid.go.jp/niid/en/2019-ncov-e/9417-covid-dp-fe-02.html>

Rothe C, Schunk M, Sothmann P, Bretzel G, Froeschl G, Wallrauch C, et al. Transmission of 2019nCoV Infection from an Asymptomatic Contact in Germany. *N Engl J Med* [Internet]. 30 de enero de 2020 [citado 4 de febrero de 2020];0(0):null. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2001468>

Kai Kupferschmidt. Study claiming new coronavirus can be transmitted by people without symptoms was flawed. *Science* [Internet]. 3 de febrero de 2020;

Disponible en: <https://www.sciencemag.org/news/2020/02/paper-non-symptomatic-patient-transmittingcoronavirus-wrong>

Chan JF-W, Yuan S, Kok K-H, To KK-W, Chu H, Yang J, 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 Lond Engl*. 24 de enero de 2020;

Pan Y, Zhang D, Yang P, Poon LLM, Wang Q. Viral load of SARS-CoV-2 in clinical samples. *Lancet Infect Dis*. 24 de febrero de 2020;

Zou L, Ruan F, Huang M, Liang L, Huang H, Hong Z, et al. SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients. *N Engl J Med*. 19 de febrero de 2020;

Huang R, Xia J, Chen Y, Shan C, Wu C. A family cluster of SARS-CoV-2 infection involving 11 patients in Nanjing, China. *Lancet Infect Dis*. 28 de febrero de 2020;

Bai Y, Yao L, Wei T, Tian F, Jin D-Y, Chen L, et al. Presumed Asymptomatic Carrier Transmission of COVID-19. *JAMA* [Internet]. 21 de febrero de 2020 [citado 6 de marzo de 2020]; Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2762028>

Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China [Internet]. [citado 11 de febrero de 2020].

Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.06.20020974v1>

Battegay M, Kuehl R, Tschudin-Sutter S, Hirsch HH, Widmer AF, Neher RA. 2019-novel Coronavirus (2019-nCoV): estimating the case fatality rate - a word of caution. *Swiss Med Wkly*. 27 de enero de 2020;150:w20203.

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. *Lancet Lond Engl*. 24 de enero de 2020;

Wu P, Hao X, Lau EHY, Wong JY, Leung KSM, Wu JT, et al. Real-time tentative assessment of the epidemiological characteristics of novel coronavirus infections in Wuhan, China, as at 22 January 2020. *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull*. enero de 2020;25(3).

Paules CI, Marston HD, Fauci AS. Coronavirus Infections-More Than Just the Common Cold. *JAMA*. 23 de enero de 2020;

Galanti M, Birger R, Ud-Dean M, Filip I, Morita H, Comito D, et al. Longitudinal active sampling for respiratory viral infections across age groups. *Influenza Other Respir Viruses*. 2019;13(3):226-32.

Killerby ME, Biggs HM, Haynes A, Dahl RM, Mustaquim D, Gerber SI, et al. Human coronavirus circulation in the United States 2014-2017. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol*. 2018;101:526.

Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet Lond Engl*. 30 de enero de 2020;

Wu C, Liu Y, Yang Y, Zhang P, Zhong W, Wang Y, et al. Analysis of therapeutic targets for SARS-CoV2 and discovery of potential drugs by computational methods. *Acta Pharm Sin B* [Internet]. 27 de febrero de 2020 [citado 5 de marzo de 2020]; Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2211383520302999>

Paraskevis D, Kostaki EG, Magiorkinis G, Panayiotakopoulos G, Sourvinos G, Tsiodras S. Fullgenome evolutionary analysis of the novel corona virus (2019-nCoV) rejects the hypothesis of emergence as a result of a recent recombination event. *Infect Genet Evol* [Internet]. 1 de

abril de 2020 [citado 7 de febrero de 2020];79:104212. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1567134820300447>

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*. 24 de enero de 2020;

Zhou P, Yang X-L, Wang X-G, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 3 de febrero de 2020;

Yan R, Zhang Y, Li Y, Xia L, Guo Y, Zhou Q. Structural basis for the recognition of the SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. *Science* [Internet]. 4 de marzo de 2020 [citado 5 de marzo de 2020];

Disponible en: <https://science.sciencemag.org/content/early/2020/03/03/science.abb2762>

Wrapp D, Wang N, Corbett KS, Goldsmith JA, Hsieh C-L, Abiona O, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science* [Internet]. 19 de febrero de 2020 [citado 5 de marzo de 2020];

Disponible en: <https://science.sciencemag.org/content/early/2020/02/19/science.abb2507>

Aitichou M, Saleh SS, McElroy AK, Schmaljohn C, Ibrahim MS. Identification of Dobrava, Hantaan, Seoul, and Puumala viruses by one-step real-time RT-PCR. *J Virol Methods*. marzo de 2005;124(12):21-6.

World health Organization. Novel Coronavirus (2019-nCoV) technical guidance: Laboratory testing for 2019-nCoV in humans [Internet]. Disponible en:

<https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technicalguidance/laboratory-guidance>

Corman VM, Landt O, Kaiser M, Molenkamp R, Meijer A, Chu DK, et al. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull*. enero de 2020;25(3).

Charité, Berlin. Diagnostic detection of 2019-nCoV by real-time RT-PCR [Internet]. 2020. Disponible en:

https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/protocol-v21.pdf?sfvrsn=a9ef618c_2

Centers for Disease Control and Prevention. Real-Time RT-PCR Panel for Detection 2019-Novel Coronavirus [Internet]. 2020 feb. Disponible en:

<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019ncov/downloads/rt-pcr-panel-for-detection-instructions.pdf>

The Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. Vital Surveillances: The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID-19). *China CDC Wkly* [Internet]. febrero de 2020; Disponible en: <http://weekly.chinacdc.cn/en/article/id/e53946e2-c6c4-41e9-9a9b-fea8db1a8f51>

Pan X, Chen D, Xia Y, Wu X, Li T, Ou X, et al. Asymptomatic cases in a family cluster with SARS-CoV2 infection. *Lancet Infect Dis*. 19 de febrero de 2020;

Hu Z, Song C, Xu C, Jin G, Chen Y, Xu X, et al. Clinical Characteristics of 24 Asymptomatic Infections with COVID-19 Screened among Close Contacts in Nanjing, China. *medRxiv*

[Internet]. 25 de febrero de 2020 [citado 6 de marzo de 2020];2020.02.20.20025619. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.20.20025619v2>

Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med* [Internet]. 24 de febrero de 2020 [citado 6 de marzo de 2020];0(0). Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600\(20\)300795/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600(20)300795/abstract)

Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* [Internet]. 28 de febrero de 2020 [citado 6 de marzo de 2020]; Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2002032>

Cai JH, Wang XS, Ge YL, Xia AM, Chang HL, Tian H, et al. [First case of 2019 novel coronavirus infection in children in Shanghai]. *Zhonghua Er Ke Za Zhi Chin J Pediatr*. 4 de febrero de 2020;58(0):E002.

Kam K-Q, Yung CF, Cui L, Lin Tzer Pin R, Mak TM, Maiwald M, et al. A Well Infant with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) with High Viral Load. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 28 de febrero de 2020;

Clinical analysis of 10 neonates born to mothers with 2019-nCoV pneumonia - Zhu - *Translational Pediatrics* [Internet]. [citado 6 de marzo de 2020]. Disponible en: <http://tp.amegroups.com/article/view/35919/28274>

World health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected [Internet]. 2020 ene. Disponible en: [https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratoryinfection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratoryinfection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected)

Stockman LJ, Bellamy R, Garner P. SARS: Systematic Review of Treatment Effects. *PLOS Med* [Internet]. 12 de septiembre de 2006 [citado 6 de febrero de 2020];3(9):e343. Disponible en: <https://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.0030343>

Corticosteroids as Adjunctive Therapy in the Treatment of Influenza: An Updated Cochrane Systematic Review and Meta-analysis. - *PubMed - NCBI* [Internet]. [citado 6 de febrero de 2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31743228>

Delaney JW, Pinto R, Long J, Lamontagne F, Adhikari NK, Kumar A, et al. The influence of corticosteroid treatment on the outcome of influenza A(H1N1pdm09)-related critical illness. *Crit Care Lond Engl*. 30 de marzo de 2016;20:75.

Bleibtreu A, Jaureguiberry S, Houhou N, Boutolleau D, Guillot H, Vallois D, 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* [Internet]. 16 de julio de 2018 [citado 6 de febrero de 2020];18(1):331. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12879-018-3223-5>

Li H, Wang YM, Xu JY, Cao B. [Potential antiviral therapeutics for 2019 Novel Coronavirus]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi Zhonghua Jiehe He Huxi Zazhi Chin J Tuberc Respir Dis*. 5 de febrero de 2020;43(0):E002.

Chu CM, Cheng VCC, Hung IFN, Wong MML, Chan KH, Chan KS, et al. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings. *Thorax*. marzo de 2004;59(3):252-6.

Sheahan TP, Sims AC, Leist SR, Schäfer A, Won J, Brown AJ, et al. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. *Nat Commun*. 10 de enero de 2020;11(1):222.

Agostini ML, Andres EL, Sims AC, Graham RL, Sheahan TP, Lu X, et al. Coronavirus Susceptibility to the Antiviral Remdesivir (GS-5734) Is Mediated by the Viral Polymerase and the Proofreading Exoribonuclease. *mBio*. 06 de 2018;9(2).

Lu H. Drug treatment options for the 2019-new coronavirus (2019-nCoV). *Biosci Trends*. 28 de 2020;

Mulangu S, Dodd LE, Davey RT, Tshiani Mbaya O, Proschan M, Mukadi D, et al. A Randomized, Controlled Trial of Ebola Virus Disease Therapeutics. *N Engl J Med*. 12 de 2019;381(24):2293-303.

Honda-Okubo Y, Barnard D, Ong CH, Peng B-H, Tseng C-TK, Petrovsky N. Severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus vaccines formulated with delta inulin adjuvants provide enhanced protection while ameliorating lung eosinophilic immunopathology. *J Virol*. marzo de 2015;89(6):2995-3007.

Deng Y, Lan J, Bao L, Huang B, Ye F, Chen Y, et al. Enhanced protection in mice induced by immunization with inactivated whole viruses compare to spike protein of middle east respiratory syndrome coronavirus. *Emerg Microbes Infect*. 4 de abril de 2018;7(1):60.

Modjarrad K, Roberts CC, Mills KT, Castellano AR, Paolino K, Muthumani K, et al. Safety and immunogenicity of an anti-Middle East respiratory syndrome coronavirus DNA vaccine: a phase 1, open-label, single-arm, dose-escalation trial. *Lancet Infect Dis*. septiembre de 2019;19(9):1013-22.

Lin J-T, Zhang J-S, Su N, Xu J-G, Wang N, Chen J-T, et al. Safety and immunogenicity from a phase I trial of inactivated severe acute respiratory syndrome coronavirus vaccine. *Antivir Ther*. 2007;12(7):1107-13.

Martin JE, Louder MK, Holman LA, Gordon IJ, Enama ME, Larkin BD, et al. A SARS DNA vaccine induces neutralizing antibody and cellular immune responses in healthy adults in a Phase I clinical trial. *Vaccine*. 25 de noviembre de 2008;26(50):6338-43.

Matz KM, Marzi A, Feldmann H. Ebola vaccine trials: progress in vaccine safety and immunogenicity. *Expert Rev Vaccines*. diciembre de 2019;18(12):1229-42.

Agencia Europea del Medicamento (EMA). ERVEBBO. Ficha técnica o resumen de las características del producto [Internet].

Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ervebo-epar-productinformation_es.pdf

World health Organization. R&D Blueprint [Internet]. Disponible en: <https://www.who.int/blueprint/priority-diseases/key-action/novel-coronavirus/en/>.

The Coalition for Epidemic Preparedness Innovations (CEPI). [Internet]. Disponible en: <https://cepi.net/>

Wang Q, Zhang L, Kuwahara K, Li L, Liu Z, Li T, et al. Immunodominant SARS Coronavirus Epitopes in Humans Elicited both Enhancing and Neutralizing Effects on Infection in Non-human Primates. *ACS Infect Dis.* 13 de 2016;2(5):361-76.

Agrawal AS, Tao X, Algaissi A, Garron T, Narayanan K, Peng B-H, et al. Immunization with inactivated Middle East Respiratory Syndrome coronavirus vaccine leads to lung immunopathology on challenge with live virus. *Hum Vaccines Immunother.* 2016;12(9):2351-6.

Tseng C-T, Sbrana E, Iwata-Yoshikawa N, Newman PC, Garron T, Atmar RL, et al. Immunization with SARS coronavirus vaccines leads to pulmonary immunopathology on challenge with the SARS virus. *PLoS One.* 2012;7(4):e35421.

Bolles M, Deming D, Long K, Agnihothram S, Whitmore A, Ferris M, 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.* diciembre de 2011;85(23):12201-15.

Polack FP. Atypical measles and enhanced respiratory syncytial virus disease (ERD) made simple. *Pediatr Res.* julio de 2007;62(1):111-5.

Tseng C-TK, Huang C, Newman P, Wang N, Narayanan K, Watts DM, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus infection of mice transgenic for the human Angiotensin-converting enzyme 2 virus receptor. *J Virol.* febrero de 2007;81(3):1162-73