

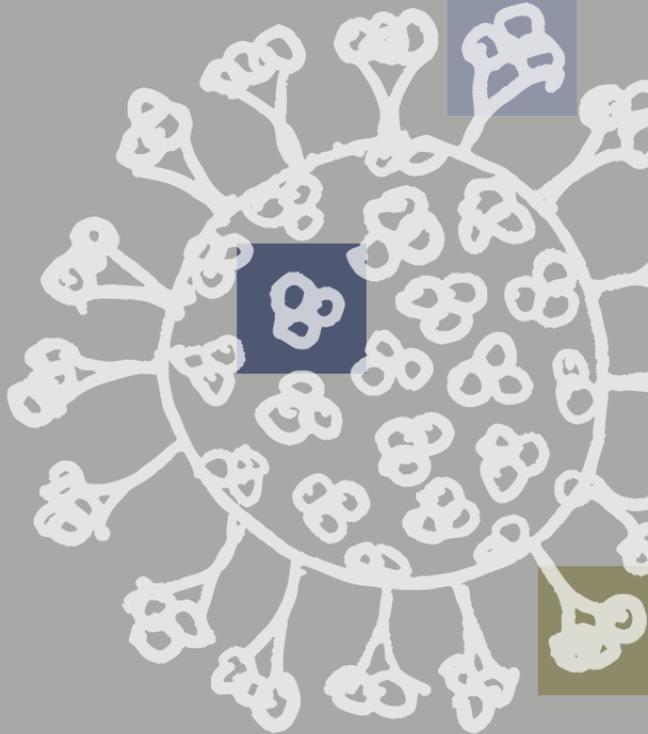


*Bernd Sebastian Kamps  
Christian Hoffmann*

# COVID REFERENCE

ESP | 2020.4

*covidreference.com*



  
STEINHÄUSER  
VERLAG

Bernd Sebastian Kamps  
Christian Hoffmann  
COVID Reference  
[www.COVIDReference.com](http://www.COVIDReference.com)  
Cuarta Edición 2020–4  
Uploaded on 24 July 2020

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

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

Bernd Sebastian Kamps

Christian Hoffmann

# **COVID Reference**

*[www.COVIDReference.com](http://www.COVIDReference.com)*

Edición 2020~4

Steinhäuser Verlag

**Bernd Sebastian Kamps, M.D.**

[www.Amedeo.com](http://www.Amedeo.com)

**Christian Hoffmann, M.D.**

Infektionsmedizinisches Centrum  
Hamburg MVZ PartG (ICH)  
ICH Stadtmitte  
Glockengiesserwall 1  
20095 Hamburg  
[researchgate.net/profile/Christian\\_Hoffmann8](https://researchgate.net/profile/Christian_Hoffmann8)

**Descargo de responsabilidad**

La medicina COVID es un campo nuevo y de rápido cambio. Los editores y autores de COVIDReference.com han hecho todo lo posible para proporcionar información precisa y completa a la fecha de publicación. Sin embargo, en vista de los rápidos cambios que ocurren en la ciencia médica, la prevención y la política de COVID, así como la posibilidad de un error humano, este texto puede contener imprecisiones técnicas, errores tipográficos u otros. Se recomienda a los lectores que consulten las bases de datos de ensayos (fda.gov, etc.) así como la información del producto que el fabricante proporciona actualmente de cada medicamento que se administrará para verificar la dosis recomendada, el método y la duración de la administración, y las contraindicaciones. Es responsabilidad del médico tratante (¡y de los estudiantes del último año!) quien se basa en la experiencia y el conocimiento sobre el paciente para determinar el mejor tratamiento y dosis para el paciente. La información aquí contenida se proporciona "tal cual" y sin garantía de ningún tipo. Los contribuyentes a este sitio, incluido Steinhäuser Verlag, renuncian a la responsabilidad por cualquier error u omisión o por los resultados obtenidos del uso de la información aquí contenida.

Importante: El libro actual está diseñado solo para fines educativos y no se dedica a brindar asesoramiento médico y histórico actual ni servicios profesionales. No es un sustituto de la atención profesional. Se aconseja a los miembros del público lego que utilizan este sitio que consulten con un médico sobre la atención médica personal. Si tiene o sospecha que puede tener un problema de salud, consulte a su proveedor de atención médica.

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

© 2020 by Steinhäuser Verlag | ISBN: 978-3-942687-42-3

CR\_ES 2020.4.04 – Uploaded on 24 July 2020

## Prefacio

Seis semanas después de la tercera edición, el mundo ha cambiado de nuevo. La pandemia está arrasando en América del Sur, especialmente en Brasil, Ecuador y Perú. SARS-CoV-2 está bajo control en China, pero en Irán no lo está. Y Europa, donde la mayoría de los países han sufrido la primera oleada y han abierto fronteras para salvar una temporada turística comprometida, ahora se pregunta si y durante cuánto tiempo podría durar este *drôle de guerre* biológico.

La ciencia también ha avanzado. Hemos visto un panorama más complejo de COVID-19 y nuevos síndromes clínicos; los primeros datos de los ensayos de vacunas; primeros resultados de estudios de fármacos controlados aleatorios; publicaciones alentadoras sobre anticuerpos neutralizantes monoclonales y evidencia serológica sobre el número de personas que han entrado en contacto con SARS-CoV-2. Desafortunadamente, también hemos visto el primer escándalo científico con datos falsos publicados en revistas de alto prestigio. Y nos enfrentamos a nuevos desafíos como los efectos a largo plazo de COVID-19 y un síndrome multisistémico inflamatorio similar al Kawasaki en niños.

Durante bastante tiempo, la prevención seguirá siendo el pilar principal del control pandémico. En las futuras oleadas de la pandemia SARS-CoV-2, nos centraremos en las condiciones en las que se transmite mejor el SARS-CoV-2: lugares y espacios concurridos, cerrados (y ruidosos). Aunque los hospitales no son ruidosos, están llenos y cerrados, y la batalla contra el nuevo coronavirus se decidirá en el centro mismo de nuestro sistema de salud. Durante los próximos meses y tal vez años, una de nuestras principales prioridades será ofrecer a todos los trabajadores sanitarios y pacientes *un equipo de protección personal perfecto*.

Bernd Sebastian Kamps & Christian Hoffmann

7 de junio de 2020

## Prefacio de la primera edición

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

Si bien el SARS-CoV-2 parece estar bajo control en China, la epidemia se está extendiendo rápidamente hacia el oeste. Lo que hace solo unas semanas parecía una

hazaña imposible: imponer y hacer cumplir estrictas medidas de cuarentena y aislar a millones de personas, ahora es una realidad en muchos países. Las personas de todo el mundo tendrán que adaptarse e inventar nuevos estilos de vida para lo que que es el evento más disruptivo desde la Segunda Guerra Mundial.

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

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

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

**Bernd Sebastian Kamps & Christian Hoffmann**

29 de marzo de 2020

## Autores contribuyentes

**Thomas Kamradt, M.D.**

Professor of Immunology  
President, German Society of Immunology  
Institute of Immunology  
University Hospital Jena  
Leutragraben 3  
D – 07743 Jena  
[linkedin.com/in/thomas-kamradt-93816ba5](https://www.linkedin.com/in/thomas-kamradt-93816ba5)

**Stefano Lazzari, M.D.**

Specialist in Public Health and Preventive Medicine  
International Consultant in Global Health  
Former WHO Director  
[linkedin.com/in/stefano-lazzari-79a933a](https://www.linkedin.com/in/stefano-lazzari-79a933a)

**Jennifer Neubert, M.D.**

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

**Tim Niehues, M.D.**

Centre for Child and Adolescent Health  
Helios Klinikum Krefeld  
Lutherplatz 40  
D – 47805 Krefeld  
[https://www.researchgate.net/profile/Tim\\_Niehues](https://www.researchgate.net/profile/Tim_Niehues)

# COVID Reference International

*Todos los colaboradores son voluntarios.*

## Español

### **Anisha Gualani Gualani**

*Medical student, Universidad de Sevilla-US*

### **Jesús García-Rosales Delgado**

*Medical student, Universidad de Sevilla-US*

## Italiano

### **Alberto Desogus**

*Emeritus oncologist, Oncological Hospital, Cagliari*

### **Stefano Lazzari**

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

*International Consultant in Global Health*

*Former WHO Director*

### **Grazia Kiesner (Italian)**

*Medical Student, Università degli Studi di Firenze*

## Português

### **Joana Catarina Ferreira Da Silva**

*Medical student, University of Lisbon*

### **Sara Mateus Mahomed**

*Medical student, University of Lisbon*

## Français

### **Bruno Giroux**

*M. D., Paris*

### **Georges Mion**

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

## Türkçe

### **Zekeriya Temircan**

*Ph.D. in Health/Clinic Psychology*

*Neuropsychology Department*

*Turkey*

### **Füsun Ferda Erdoğan**

*Professor, Erciyes University Neurology Department/*

*Pediatric Neurology*

*Gevher Nesibe Genom and Stem Cell Institute Neuroscience Department*

*Turkey*

### **Dilara Güngör**

*İstanbul University/Çapa Medical School Student*

*Turkey*

### **Türev Demirtas**

*M.D., Erciyes University Faculty of Medicine*

*History of Medicine and Ethics Department*

*Kayseri / Turkey.*

## Tiếng Việt

### **Khanh Phan Nguyen Quoc**

*M.D., Oxford University Clinical Research Unit*

### **Nam Ha Xuan**

*Medical student, Hue University of Medicine and Pharmacy*

### **Kim Le Thi Anh (Vietnamese)**

*Medical student, School of Medicine and Pharmacy, Vietnam National University Hanoi*

## Deutsch

### **Ulf Lüdeke**

*[www.Sardinienintim.com](http://www.Sardinienintim.com)*

Arte + Editores

**Attilio Baghino**

*Cover*

**Félix Prudhomme**

*YouTube: IYENSS*

**Thomas Splettstösser**

*SciStyle (Figures)*

**Rob Camp**

*Copy editor*

# Contenido

0. Top 10 15
1. Transmisión 17
  - Actualización, 9 de julio 17
  - El Virus 19
  - La transmisión persona-persona 21
  - Rutas de transmisión 22
  - El evento de la transmisión 26
  - Perspectiva para el futuro 31
  - Referencias 32
2. Epidemiología 41
  - Transmisión 41
  - La pandemia 45
  - Resultados del confinamiento 46
  - Países y continentes 50
  - Salida del confinamiento 55
  - “Pase de COVID” 57
  - La segunda ola 58
  - Ciencia 59
  - References 59
3. Prevención 67
  - Prevención a nivel personal 68
  - Prevención a nivel comunitario y social 70
  - Prevención a nivel institucional 73
4. Virología 77

5. Inmunología del SARS-CoV-2 85
  - Anticuerpos protectores 85
  - Respuesta inmune celular 85
  - La búsqueda de una vacuna 86
  - Pronóstico 92
  - References 93
  
6. Tests diagnósticos y procedimientos 97
  - Diagnóstico 97
  - Radiología 109
  - References 112
  
7. Manifestaciones Clínicas 117
  - Período de incubación 117
  - Casos asintomáticos 118
  - Síntomas 119
  - Hallazgos de laboratorio 128
  - Clasificación clínica 131
  - Resultados y consecuencias 132
  - Perspectiva para el futuro 140
  - References 141
  
8. Tratamiento 149
  1. Inhibidores de la síntesis viral de ARN 150
  2. Antivirales inhibidores de la entrada 156
  3. Inmunomoduladores 160
  - Perspectiva para el futuro 167
  - References 168
  
9. COVID-19 severo 175

10. Comorbilidades 179

Hipertensión y comorbilidades cardiovasculares 180

Diabetes mellitus 186

EPOC y tabaquismo 188

Infección por VIH 189

Inmunosupresión (otros tipos además del VIH) 192

Trasplantes 194

Otras comorbilidades 195

11. Pediatría 199

Infección por SARS-CoV-2 en niños 199

Epidemiología en niños con COVID-19 200

Curso natural y factores de riesgo de complicaciones 201

Fisiopatología e inmunopatología 201

Transmisión 203

Diagnóstico y clasificación 203

Manejo 205

Referencias 211

12. Cronología 217



## 0. Top 10

Por favor, marque <https://CovidReference.com/Top10> como favorito y vuelva a las 19:00 CEST para los **Top 10 artículos diarios** en COVID-19. Cada cita viene con un breve comentario y un enlace al texto completo del artículo.



# 1. Transmisión

Bernd Sebastian Kamps

Christian Hoffmann

## Actualización, 9 de julio

### Transmisión de aerosol

El 9 de julio, la OMS actualizó su información sobre la transmisión del SARS-CoV-2 (WHO 20200709): “Se han comunicado brotes de COVID-19 en algunos entornos cerrados, como restaurantes, discotecas, lugares de culto o lugares de trabajo donde las personas puede estar gritando, hablando o cantando. En estos brotes, no se puede descartar la transmisión de aerosoles, particularmente en estos lugares interiores en los que hay espacios abarrotados y con ventilación inadecuada donde las personas infectadas pasan largos períodos de tiempo con otros.”

En otras palabras, el SARS-CoV-2 no solo se transmite a través de (macro) gotitas de más de 5  $\mu\text{m}$  de tamaño y fómites, sino también a través de microgotas de menos de 5  $\mu\text{m}$ . Si se demuestra que este cambio es correcto, el SARS-CoV-2 puede pasar a la historia como el virus que unificó la dicotomía casi centenaria de las gotitas frente a la transmisión de aerosoles (Wells 1934). El mérito es para Lidia Morawska, Donald K. Milton y otros 237 científicos que publicaron el 6 de julio una advertencia de tres páginas: es hora de abordar la transmisión aérea de COVID-19 (*It is Time to Address Airborne Transmission of COVID-19*). (Véase también la primera alerta de LM el 10 de abril y las descripciones de Prather, Wang y Schooley, así como Jayaweera 2020 et al.)

Los virus se liberan durante la exhalación, la conversación y la tos en microgotas lo suficientemente pequeñas como para permanecer en el aire y presentar un riesgo de exposición a distancias más allá de 1 a 2 m de una persona infectada (Morawska 2020b). Durante la pandemia de COVID-19, algunos grupos en coros (Hamner 2020, Miller 2020), centros comerciales (Cai 2020), restaurantes (Li Y 2020 + Lu J 2020) y plantas de procesamiento de carne (Gütersloh, The Guardian) fueron mejor explicados por transmisión de aerosol. Morawska, Milton y col. sugieren las siguientes medidas para mitigar la transmisión aérea del SARS-CoV-2:

- Proporcione una ventilación suficiente y efectiva (suministre aire limpio del exterior, minimice el aire recirculante) particularmente en edificios públicos, entornos de trabajo, escuelas, hospitales y hogares de ancianos.
- Complemente la ventilación general con controles de infección en el aire, como escape local, filtración de aire de alta eficiencia y luces ultravioletas germicidas.
- Evite el hacinamiento, particularmente en el transporte público y los edificios públicos.

En la Tabla 1 se muestra un enfoque preventivo para la prevención de COVID-19.

**Tabla 1.** Reducción de la transmisión de SARS-CoV-2

Ruta de transmisión	Prevención
1. (Macro-) Gotitas (> 5 µm)	Mascarillas + distanciamiento social
2. Aerosol (microgotas, ≤ 5 µm)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mascarillas</li> <li>• Ventilación mejorada (abrir puertas y ventanas; actualizar los sistemas de ventilación)</li> <li>• Filtrado de aire mejorado</li> <li>• Evitar espacios abarrotados y cerrados</li> </ul>
3. Fomites	Lavado de manos

Para los sistemas mecánicos, organizaciones como ASHRAE (Sociedad Estadounidense de Ingenieros de Calefacción, Ventilación y Aire Acondicionado) y REHVA (Federación de Asociaciones Europeas de Calefacción, Ventilación y Aire Acondicionado) han proporcionado pautas basadas en la evidencia existente de transmisión en el aire ([Morawska 2020b](#)).

Reconocer que el SARS-CoV-2 se transmite por aerosol tiene consecuencias inmediatas para el manejo de la atención médica. Como los respiradores N95 logran una mejor filtración de partículas en el aire que las máscaras médicas, deben recomendarse para toda la atención hospitalaria de pacientes con COVID-19, no solo durante los procedimientos de generación de aerosoles ([Dau 2020](#)). Las recomendaciones de las guías que no admiten el uso de N95 para el manejo de todos los pacientes COVID-19 hospitalizados deben considerar reevaluar los datos existentes.

Reconocer que el SARS-CoV-2 se transmite a través de aerosol tiene consecuencias aún más profundas, personales, sociales y económicas, en situaciones de brotes comunitarios de COVID-19. A nivel personal (recordatorio: se cree que el 20% de las personas infectadas transmiten el 80% de los casos de SARS-CoV-2, por lo que es imprescindible minimizar la probabilidad de acercarse a tales individuos supercontagiadores), las personas pueden desear evitar reuniones prolongadas con personas de fuera de su "núcleo de amigos y familia"; dentro de la burbuja, las reuniones deben restringirse a un puñado de personas. Para la vida cotidiana, son útiles las siguientes cinco reglas generales:

1. Use mascarillas en los espacios públicos.
2. Mantenga una distancia de 2 (¡dos!) metros a otras personas.
3. Evite lugares **abarrotados** (más de 5-10 personas).
4. Evite en particular espacios **abarrotados** y **cerrados** (peor aún: lugares cerrados con aire acondicionado donde se mueve el aire).
5. Evite en cualquier circunstancia espacios **abarrotados**, **cerrados** y **ruidosos** donde las personas deben gritar para comunicarse. Estos son los patios de recreo preferidos del SARS-CoV-2.

A nivel social, la asistencia a eventos biográficos importantes como bodas, bautizos, circuncisiones y funerales puede limitarse a un puñado de amigos y familiares íntimos (probablemente menos de 10). Los servicios religiosos y las actividades recreativas, como el deporte de equipo y el coro, podrían no ser posibles.

A nivel económico, todas las actividades que reúnen a numerosas personas de fuera de las "burbujas de amigos y familiares" podrían estar prohibidas durante los nuevos brotes de la comunidad. En lugar de confinamientos completos como los decretados durante la primavera de 2020, y que no son económicamente sostenibles, los cierres parciales se centrarían en lugares donde se encuentran extranjeros, extraños o simplemente personas desconocidas: discotecas, parques de atracciones, bares, restaurantes, burdeles y muchos más. Otras actividades, como las plantas procesadoras de carne, pueden necesitar una reestructuración importante antes de reanudar el trabajo. [La reapertura de las escuelas en septiembre](#) será un desafío mundial.

\* \* \*

## El Virus

SARS-CoV-2, Severe Acute Respiratory Syndrome coronavirus 2, es un “asesino complejo” altamente transmisible ([Cyranski 2020](#)) que obligó a la mitad de la humanidad, 4 mil millones de personas, a encerrarse en sus hogares a principios de la primavera de 2020. La enfermedad respiratoria evolucionó rápidamente hasta convertirse en pandemia ([Google 2020](#)). En la mayoría de los casos, la enfermedad es asintomática o paucisintomática y autolimitada. Un subconjunto de individuos infectados tiene síntomas graves y, a veces, cursos prolongados de la enfermedad ([Garner 2020](#)). Alrededor del 10% de las personas infectadas necesitan hospitalización y alrededor de un tercio de ellas requiere tratamiento en unidades de cuidados intensivos. La tasa global de mortalidad de la infección por SARS-CoV-2 parece ser inferior al 1%.

Los coronavirus son esferas diminutas de unos 70 a 80 nanómetros (una millonésima parte de un milímetro) en microscopía electrónica de sección delgada ([Perlman 2019](#)). En comparación con el tamaño de un humano, SARS-CoV-2 es tan pequeño como un pollo grande en comparación con el planeta Tierra ([El País](#)). La razón de ser del SARS-CoV-2 es proliferar, como la de otras especies, por ejemplo *H. sapiens sapiens* que ha tenido éxito en poblar casi todos los rincones del mundo, a veces a expensas de otras especies. SARS-CoV-2, por ahora, parece estar siguiendo un camino parecido y exitoso. A día 7 de junio, sólo un puñado de países puede afirmar haberse salvado de la pandemia.

El éxito global de SARS-CoV-2 tiene múltiples razones. El nuevo coronavirus invade el sistema respiratorio humano al pasar de un individuo a otro cuando las personas estornudan, tosen, gritan y hablan. Está a gusto tanto en climas fríos como en climas

cálidos; y, lo más importante y a diferencia de los otros dos coronavirus mortales SARS-CoV y MERS-CoV, logra transmitirse al siguiente individuo antes de que se desarrollen síntomas en el primero (véase más adelante, Infección asintomática, página 52). No hay duda de que SARS-CoV-2 tiene un futuro brillante, al menos hasta que la comunidad científica desarrolle una vacuna segura y eficiente (ver el capítulo *Inmunología*, página 85).

## SARS-CoV-2 y sus parientes

SARS-CoV-2 es un **coronavirus** como lo son:

- SARS-CoV (su primo de la epidemia de 2002/2003),
- MERS-CoV (coronavirus del Síndrome Respiratorio de Oriente Medio),
- y un grupo de los llamados coronavirus CAR (para los CoVs Respiratorios Adquiridos en la Comunidad: 229E, OC43, NL63, HKU1) que representan entre el 15 y el 30% de los resfriados comunes.

Los virus del grupo CAR son altamente transmisibles y producen entre el 15 y el 30% de los resfriados comunes, por lo general en los meses de invierno. Por el contrario, el SARS-CoV y el MERS-CoV tienen tasas de letalidad del 10% y del 34%, respectivamente, pero nunca consiguieron propagarse hasta producir una pandemia. SARS-CoV-2, desde un punto de vista estrictamente viral, es la estrella fugaz de la familia del coronavirus: combina alta transmisibilidad con alta morbilidad y mortalidad.

SARS-CoV-2 es un **virus** como otros virus comúnmente conocidos que causan enfermedades humanas como la hepatitis C, hepatitis B, Ébola, gripe y virus de inmunodeficiencia humana. (Tenga en cuenta que las diferencias entre ellos son mayores que entre los seres humanos y las amebas). Con la excepción de la gripe, estos virus tienen más dificultades para infectar a los seres humanos que el SARS-CoV-2. **El virus de la hepatitis C (VHC)**, una de las principales causas de la enfermedad hepática crónica y, a menudo, de enfermedad hepática mortal, se transmite principalmente por la exposición percutánea a la sangre, por prácticas médicas inseguras y, con menos frecuencia, sexualmente. El **virus de inmunodeficiencia humana (VIH)**, además de la exposición a la sangre y la transmisión perinatal, también emplea el contacto sexual como una potente vía de transmisión. **El virus de la hepatitis B (VHB)** se transmite de forma aún más versátil que el VHC y el VIH, ya que se puede encontrar en títulos altos en la sangre, secreciones cervicales, semen, saliva y lágrimas; incluso pequeñas cantidades de sangre o secreciones contaminadas pueden transmitir el virus. Los entornos de infección ideales para el VHB incluyen, entre otros, escuelas, instituciones y hospitales donde las personas están en contacto cercano y prolongado.

Cabe destacar que, aparte del VIH y la hepatitis B y C, la mayoría de las enfermedades virales no tienen tratamiento. Por ejemplo, no hay tratamiento para el sarampión, la poliomielitis o la viruela. En el caso de la gripe, décadas de investigación han producido dos medicamentos específicos que no han podido demostrar reducir la mortalidad, a

pesar de las pruebas en miles de pacientes. Después de 35 años de investigación, todavía no existe una vacuna para prevenir la infección por el VIH.

## Ecología del SARS-CoV-2

SARS-CoV-2 está presente en altas concentraciones en el tracto respiratorio superior e inferior (Zhu N 2020, Wang 2020, Huang 2020). El virus también se ha encontrado, aunque en niveles bajos, en el riñón, hígado, corazón, cerebro, y sangre (Puelles 2020). Fuera del cuerpo humano, se ha demostrado que el virus es detectable como aerosol (en el aire) durante un máximo de tres horas, hasta 24 horas en cartón y hasta dos o tres días en plástico y acero inoxidable (van Doremalen 2020). Otro estudio documentó la contaminación de los aseos (inodoro, fregadero y manilla de la puerta) y ventiladores (Ong SWX 2020). Esto está en línea con la experiencia del MERS, donde muchas superficies ambientales de las habitaciones de los pacientes, incluidos los puntos frecuentemente tocados por pacientes o trabajadores sanitarios, fueron contaminadas por el MERS-CoV (Bin 2016).

## La transmisión persona-persona

La transmisión persona-persona del SARS-CoV-2 se estableció en las semanas siguientes a la identificación de los primeros casos (Chan JF 2020, Rothe 2020). Poco después, se sugirió que los individuos asintomáticos probablemente representarían una proporción sustancial de todas las transmisiones SARS-CoV-2 (Nishiura 2020, Li 2020). La carga viral puede ser alta 2-3 días antes de la aparición de los síntomas y casi la mitad de todas las infecciones secundarias se supone que son causadas por pacientes presintomáticos (He2020).

Un factor clave en la transmisibilidad del SARS-CoV-2 es el alto nivel de desprendimiento de virus desde el tracto respiratorio superior (Wolfel 2020), incluso entre pacientes paucisintomáticos. El desprendimiento del virus faríngeo es muy alto durante la primera semana de síntomas, con un pico de  $>7 \times 10^8$  copias de ARN por hisopo de garganta el día 4. El virus infeccioso se aisló fácilmente a partir de muestras derivadas de la garganta o el pulmón. Esto lo distingue del SARS-CoV, donde la replicación se produjo principalmente en las vías respiratorias inferiores (Ghandi 2020); SARS-CoV y MERS-CoV infectan las células epiteliales intrapulmonares más que las células de las vías respiratorias superiores (Cheng PK 2004, Hui 2018).

El desprendimiento de ARN viral del esputo parece durar más allá de la finalización de los síntomas y la seroconversión no siempre es seguida de un rápido declive de la carga viral (Wolfel 2020). Esto difiere de la gripe, en la que las personas con enfermedad asintomática generalmente tienen cargas virales cuantitativas más bajas en las secreciones del tracto respiratorio superior que en las vías respiratorias inferiores y una duración más corta de desprendimiento viral que las personas con síntomas (Ip 2017).

## Rutas de transmisión

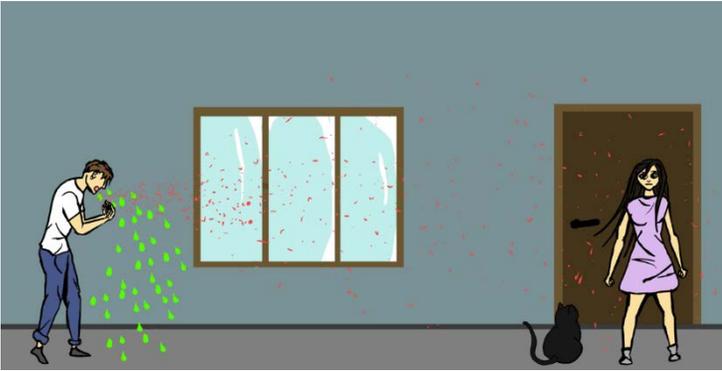
### Gotitas respiratorias vs aerosol

SARS-CoV-2 se propaga predominantemente a través de gotas que contienen virus a través de estornudos, tos, o cuando las personas interactúan entre sí durante algún tiempo en proximidad (generalmente menos de un metro) (ECDC 2020, Chan JF 2020, Li Q 2020, Liu Y 2020). Estas gotas pueden ser inhaladas o aterrizar en superficies donde pueden ser detectables hasta cuatro horas en cobre, hasta 24 horas en cartón y hasta dos o tres días en plástico y acero inoxidable (van Doremalen 2020). Otras personas pueden entrar en contacto con estas gotas e infectarse cuando se tocan la nariz, la boca o los ojos.

Se creía que el SARS-CoV-2 se transmitía principalmente a través de partículas de gotas más grandes, de  $>5-10 \mu\text{m}$  de diámetro, comúnmente conocidas como **gotas respiratorias**, que caen al suelo atraídos por la gravedad. Al principio de la pandemia NO se pensó que se transmitía a través de partículas más pequeñas, de diámetro de  $<5 \mu\text{m}$ , que se conocen como núcleos de gotas o **aerosoles**. Recientemente, sin embargo, algunos autores han expresado su preocupación de que SARS-CoV-2 también podría propagarse a través de aerosoles. Se hace referencia a episodios durante la epidemia del SRAS de 2003 cuando una vía de transmisión aérea parecía ser una explicación plausible para el llamado **brote de Amoy Garden**. En esa ocasión, el virus se aerosolizó dentro de los confines de baños muy pequeños y pudo haber sido inhalado, ingerido o transmitido indirectamente por contacto con los fómites sobre lo que se asentaba el aerosol (OMS 2003). Otros autores sugieren que los sistemas de calefacción, ventilación y aire acondicionado, cuando no se utilizan adecuadamente, pueden contribuir a la transmisión del virus, como sugieren las descripciones de Japón, Alemania, y el Diamond Princess Cruise Ship (Correia 2020, Gormley 2020). De hecho, se ha demostrado que el SARS-CoV-2 es detectable como aerosol (en el aire) durante un máximo de tres horas (van Doremalen 2020) y en las zonas de aseo de los pacientes (Liu Y 2020).

La cuestión de si el SARS-CoV-2 se transmite sólo a través de gotas respiratorias (véase un experimento de transmisión reciente entre ratones hACE2; Bao L 2020) o también a través de aerosol es crucial para la implementación de futuras medidas de prevención. En el primer caso, las recomendaciones actuales de prevención de lavarse las manos con frecuencia y mantener una distancia de al menos un metro (longitud del brazo) (OMS 2020a) podrían ser suficientes. Sin embargo, en el caso de una transmisión probada en el aire a lo largo de varios metros, habría que adaptar las medidas de distanciamiento actuales, con implicaciones de gran alcance para la vida cultural y económica (teatros, cines, restaurantes, pubs, tiendas, etc.). Algunos autores alegan que las autoridades internacionales y nacionales reconocen la realidad de que el virus se propaga por el aire, y recomiendan que se apliquen medidas de control adecuadas para evitar una mayor propagación del virus SARS-CoV-2 (Morawska 2020), incluido el uso de máscaras adecuadas cuando las personas infectadas pudieran estar cerca y la ventilación adecuada

de los espacios cerrados (Somsen 2020) en los que se sepa que dichas personas hayan podido estar recientemente (Meselson 2020).



**Figura 1.** Transmisión de un virus respiratorio. 1) Después de toser, estornudar, gritar e incluso después de hablar – sobre todo hablando fuerte–, las gotas grandes (verdes) caen al suelo alrededor del joven. 2) Además, algunas gotas, lo suficientemente pequeñas y ligeras (rojas), son transportadas por corrientes de aire a distancias más largas. Actualmente se está debatiendo si la segunda transmisión del aerosol es una vía de transmisión epidemiológicamente relevante en la pandemia SARS-CoV-2. Adaptado de Morawska 2020. Obra de arte: Félix Prudhomme; YouTube: IYENSS. (Esta y la siguiente ilustración son bajo licencia gratuita si se acredita correctamente.)

Prather et al han resumido sublimemente las pruebas actuales de transmisión por aerosoles y las recomendaciones resultantes para la prevención. En cinco frases: “Las infecciones respiratorias se producen a través de la transmisión de gotas que contienen virus ( $>5$  a  $10 \mu\text{m}$ ) y aerosoles ( $\leq 5 \mu\text{m}$ ) exhalados por individuos infectados durante la respiración, el habla, la tos y los estornudos. Las medidas tradicionales de control de las enfermedades respiratorias están diseñadas para reducir la transmisión por gotas producidas en los estornudos y la tos de las personas infectadas. Sin embargo, una gran proporción de la propagación de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) parece estar ocurriendo a través de la transmisión aérea de aerosoles producidos por individuos asintomáticos durante la respiración y el habla (Morawska 2020, Anderson 2020, Asadi 2019). Los aerosoles pueden acumularse, permanecer con capacidad infectiva en el aire interior durante horas y ser fácilmente inhalados profundamente en los pulmones. Para que la sociedad se reanude, deben aplicarse medidas destinadas a reducir la transmisión de aerosoles, incluido el uso universal de mascarillas y las pruebas periódicas y generalizadas para identificar y aislar a los individuos asintomáticos infectados (Prather 2020).”

## Fómites

Actualmente no está claro si la transmisión por fómites (por ejemplo, botones de ascensor, pasamanos, grifos de baño) es epidemiológicamente relevante (Cai J 2020) y en qué medida (Cai J 2020). (Un fómite es cualquier objeto inanimado que, cuando está contaminado o expuesto a agentes infecciosos como un virus, puede transferir una enfermedad a otra persona).

## De madre a hijo

La transmisión de madre a hijo no parece ser una ruta prominente de transmisión SARS-CoV-2. Hay un informe de un recién nacido con anticuerpos Ig M SARS-CoV-2 elevados que estuvo expuesto durante 23 días desde el momento del diagnóstico de la madre de COVID-19 al parto (Dong L 2020). Sin embargo, no hubo evidencia de transmisión vertical intrauterina entre otro grupo de nueve mujeres con neumonía COVID-19 al final del embarazo (Chen H2020).

En un estudio del norte de Italia se abordó la vía vaginal (n= 24) frente a la cesárea electiva (n=16). En un caso, un recién nacido dio positivo en la prueba después de un parto quirúrgico vaginal.

Dos mujeres con COVID-19 amamantaron sin mascarilla porque la infección fue diagnosticada en el período post-parto; sus recién nacidos dieron positivo para la infección por SARS-CoV-2. Los autores concluyen que, aunque la infección posparto no puede excluirse con una certeza del 100%, el parto vaginal parece estar asociado con un bajo riesgo de transmisión intraparto SARS-CoV-2 (Ferrazzi 2020).

En al menos dos casos, SARS-CoV-2 se ha encontrado en la leche materna (Wu Y 2020, Gro 2020). A partir de mayo de 2020, la Sociedad Italiana de Neonatología (SIN), avalada por la Unión de Sociedades Neonatales y Perinatales Europeas (UENPS), recomendó la lactancia materna como aconsejable si una madre previamente identificada como COVID-19-positiva o bajo investigación para COVID-19 fuera asintomática o paucisintomática en el momento del parto. Por el contrario, cuando una madre con COVID-19 está demasiado enferma para cuidar al recién nacido, el neonato debe ser cuidado por separado y alimentado con leche materna recién exprimida (Davanzo 2020, Davanzo 2020b [italiano]). Esta guía puede estar sujeta a cambios en los próximos meses.

## Heces, orina

Aunque hasta ahora no se han notificado casos de transmisión fecal-oral de SARS-CoV-2, un estudio de Zhuhai informa de la presencia prolongada de ARN viral SARS-CoV-2 en muestras fecales. De los 41 (55%) de 74 pacientes con muestras fecales que dieron positivo para el ARN SARS-CoV-2, las muestras respiratorias siguieron siendo positivas para el ARN del SARS-CoV-2 durante una media de 17 días y las muestras fecales permanecieron positivas durante una media de 28 días después del inicio de los síntomas (Wu Y 2020). En 22/133 pacientes, el SARS-CoV-2 todavía se detectó en el esputo o las heces (hasta 39 y 13 días, respectivamente) después de que los hisopos faríngeos se volvieron negativos (Chen 2020).

Hasta que se demuestre lo contrario, no debe excluirse la posibilidad de transmisión fecal-oral. Se deben seguir precauciones estrictas al manipular las heces de los pacientes infectados con coronavirus. Las aguas residuales de los hospitales también deben desinfectarse adecuadamente (Yeo 2020). Afortunadamente, los antisépticos y desinfectantes como el etanol o la lejía tienen buena actividad en los coronavirus humanos (Geller 2012). Durante el brote de SARS-CoV en 2003, en el que se demostró que el SARS-CoV sobrevivió en aguas residuales durante 14 días a 4°C y durante 2 días a 20°C (Wang XW 2005), las condiciones ambientales podrían haber facilitado esta vía de transmisión.

## Productos sanguíneos

SARS-CoV-2 rara vez se detecta en sangre (Wang W 2020, Wolfel 2020). Después del cribado de 2.430 donaciones en tiempo real (1.656 plaquetas y 774 sangre entera), los autores de Wuhan encontraron muestras plasmáticas positivas para el ARN viral de 4 donantes asintomáticos (Chang 2020). Sigue sin estar claro si el ARN detectable significa infectividad.

En un estudio coreano, siete donantes de sangre asintomáticos fueron identificados más tarde como casos de COVID-19. Ninguno de los 9 receptores de plaquetas o transfusiones de glóbulos rojos dio positivo para el ARN SARS-CoV-2 (Kwon 2020). Se necesitan más datos antes de que la transmisión a través de la transfusión pueda ser declarada segura.

## Transmisión sexual

Se desconoce si la transmisión puramente sexual es posible. Eludir escrupulosamente la infección a través de fómites y gotitas respiratorias durante las relaciones sexuales supondría un destacable reto que muchas personas podrían no estar dispuestas a realizar.

## Gatos y perros

El SARS-CoV-2 puede transmitirse a gatos y perros. Cuando se inoculó SARS-CoV-2, tres gatos transmitieron el virus a otros tres gatos. Ninguno de los gatos mostró síntomas, pero todos eliminaron el virus durante 4 a 5 días y desarrollaron títulos de anticuerpos para el día 24 (Halfmann 2020). En otro estudio, se descubrió que dos de cada quince perros de hogares con casos humanos confirmados de COVID-19 en Hong Kong estaban infectados. Las secuencias genéticas de los virus de los dos perros fueron idénticas al virus detectado en los respectivos casos humanos (Sit 2020). Es demasiado pronto para saber si los gatos y los perros son posibles huéspedes intermedios en las cadenas de transmisión humano-mascota-humano.

## El evento de la transmisión

La transmisión de un virus de una persona a otra depende de cuatro variables:

1. Naturaleza del **virus**;
2. Naturaleza del **transmisor**;
3. Naturaleza del **contagiado** (la persona que será infectada);
4. El **configuración** de la transmisión.

## Virus

Para permanecer en el juego evolutivo, todos los virus tienen que superar una serie de desafíos. Deben unirse a las células; fusionarse con sus membranas; liberar su ácido nucleico en la célula; hacer copias de sí mismos; y hacer que las copias salgan de la célula para infectar otras células. Además, los virus respiratorios deben hacer que su huésped tosa y estornude para volver al medio ambiente de nuevo. Idealmente, esto sucede antes de que los anfitriones se den cuenta de que están enfermos. Esto es aún más sorprendente, ya que el SARS-CoV-2 se parece más a una pieza de código informático que a una criatura viviente sensu stricto (sus 30,000 pares de bases de ADN son solo 1/100,000 del código genético humano). Eso no evita que el virus tenga un éxito feroz:

- Se adhiere al receptor de la enzima convertidora de angiotensina humana 2 (ECA2) (Zhou 2020) que está presente no sólo en la mucosa nasofaríngea y orofaríngea, sino también en las células pulmonares, como en los neumocitos tipo II. El SARS-CoV-2 combina así las altas tasas de transmisión del coronavirus común NL63 (infección del tracto respiratorio superior) con la severidad del SARS en 2003 (tracto respiratorio inferior);
- Tiene un tiempo de incubación relativamente largo de aproximadamente 5 días (influenza lo tiene de 1-2 días), lo que le da más tiempo para propagarse;
- Es transmitido por individuos asintomáticos.

Como se mencionó anteriormente, el SARS-CoV-2 puede ser viable durante días ([van Doremalen 2020](#)). Los factores ambientales que pueden influir en la supervivencia del virus fuera del cuerpo humano se analizarán a continuación (page 30).

Los determinantes virológicos de una transmisión más o menos exitosa de SARS-CoV-2 aún no se comprenden completamente.

## Transmisores

La infectividad parece alcanzar su punto máximo en o antes del inicio de los síntomas ([He X 2020](#)), con aproximadamente la mitad de los casos secundarios posiblemente infectados durante la etapa presintomática. La incubación media es de alrededor de 5 días ([Lauer 2020](#), [Li 2020](#), [Zhang J 2020](#), [Pung 2020](#)), comparable a la de los coronavirus que causan SARS o MERS ([Virlogeux 2016](#)). Casi todos los individuos sintomáticos desarrollarán síntomas dentro de los 14 días posteriores a la infección, más allá de esos días sólo en casos raros ([Bai Y 2020](#)).

Actualmente se desconoce si la transmisión del SARS-CoV-2 se correlaciona con las siguientes características del caso índice (transmisor):

- Gravedad de los síntomas;
- Grandes concentraciones del virus en el tracto respiratorio alto y bajo;
- SARS-CoV-2 RNA en plasma;
- En el futuro: reducción de la carga viral debido al tratamiento farmacológico (como en las personas tratadas por infección por VIH) [[Cohen 2011](#), [Cohen 2016](#), [LeMessurier 2018](#)].

La transmisión del SARS-CoV-2 ciertamente se correlaciona con un “estado de súper propagador” aún mal definido del individuo infectado. Por razones desconocidas, algunos individuos, los llamados súper propagadores, son notablemente contagiosos, capaces de infectar a docenas o cientos de personas, posiblemente porque exhalan muchas más partículas que otras cuando hablan ([Asadi 2019](#)), gritan, tosen o estornudan.

La transmisión es más probable cuando el individuo infectado tiene pocos síntomas o ninguno. La **transmisión asintomática** del SARS-CoV-2, probada unas semanas después del comienzo de la pandemia ([Bai Y 2020](#)), se ha llamado justamente el talón de Aquiles de la pandemia COVID-19 ([Gandhi 2020](#)). Como se muestra durante un brote en un centro de enfermería especializada, el porcentaje de individuos asintomáticos puede llegar al 50% de forma temprana ([Arons 2020](#)); tenga en cuenta que la mayoría de estas personas más tarde desarrollarían algunos síntomas. Es importante destacar que la carga viral de SARS-CoV-2 fue comparable en individuos con síntomas típicos y atípicos, y en aquellos que estaban presintomáticos o asintomáticos. Diecisiete de 24 muestras (71%) de personas presintomáticas tenían un virus viable por cultivo 1 a 6 días antes del desarrollo de los síntomas ([Arons 2020](#)), lo que sugiere que el SARS-CoV-2

puede arrojarse a altas concentraciones antes del desarrollo de los síntomas. Se supone que aproximadamente el 50% de todas las infecciones ocurren por transmisión presintomática (He X 2020).

Se desconoce en qué medida los **niños** contribuyen a la propagación de la infección por SARS-CoV-2 en una comunidad. Los lactantes y los niños pequeños normalmente tienen un alto riesgo de infecciones del tracto respiratorio. La inmadurez del sistema inmune infantil puede alterar el resultado de la infección viral y se cree que contribuye a los episodios severos de influenza o infección por el virus respiratorio sincitial en este grupo de edad (Tregoning 2010). Hasta ahora, sin embargo, hay una sorprendente ausencia de pacientes pediátricos con COVID-19, algo que ha dejado perplejos a los médicos, epidemiólogos y científicos (Kelvin 2020). Aunque el descubrimiento de un síndrome multisistémico inflamatorio pediátrico (PIMS) en la infección por SARS-CoV-2 en niños (Verdoni 2020, Viner 2020, ECDC 15 May 2020) fue una sorpresa, el hecho de que los niños sean susceptibles a la infección de SARS-CoV-2, pero con frecuencia no tengan una enfermedad notable, aumenta la posibilidad de que los niños puedan ser una fuente importante de transmisión y amplificación viral en la comunidad. Existe una necesidad urgente de investigar más a fondo el papel que los niños tienen en las cadenas de transmisión del SARS-CoV-2 (Kelvin 2020).

El SARS-CoV-2 es altamente transmisible, pero dadas las circunstancias correctas y las precauciones de prevención adecuadas, se puede lograr una transmisión cero. En un informe de caso, no hubo evidencia de transmisión a 16 contactos cercanos, entre ellos 10 contactos de alto riesgo, de un paciente con enfermedad leve y pruebas positivas hasta 18 días después del diagnóstico (Scott 2020).

## Contagiado

Tras la exposición al SARS-CoV-2, el virus puede entrar en contacto con las células del tracto respiratorio superior o inferior de un individuo. Se han identificado numerosos mecanismos de entrada celular del SARS-CoV-2 que contribuyen potencialmente a la evasión inmune, la infectividad celular y la amplia propagación del SARS-CoV-2 (Shang J 2020). (La patogénesis de COVID-19 se analizará en un próximo capítulo de COVID Reference por separado). La susceptibilidad a la infección por SARS-CoV-2 probablemente esté influenciada por el genotipo del huésped (Williams 2020). Esto explicaría el mayor porcentaje de COVID-19 grave en hombres (Piccininni 2020) y posiblemente el curso de la enfermedad similar en algunos gemelos en el Reino Unido (The Guardian, 5 de mayo de 2020).

Un alto porcentaje de individuos seronegativos con SARS-CoV-2 tienen células T reactivas con SARS-CoV-2. Esto se explica por la exposición previa a otros coronavirus (coronavirus del “resfriado común”) que tienen proteínas que son muy similares a las del SARS-CoV-2. Todavía no está claro si estas células T de reacción cruzada confieren algún grado de protección, son intrascendentes o incluso potencialmente dañinas si alguien que posee estas células se infecta con SARS-CoV-2 (Braun 2020, Grifoni 2020).

El genotipo “correcto” puede no ser suficiente en presencia de una exposición masiva, por ejemplo, por numerosas personas infectadas y en múltiples ocasiones como podría suceder, por ejemplo, en instituciones de atención médica que se ven abrumadas durante el comienzo de una epidemia. De otras enfermedades infecciosas se sabe que la carga viral puede influir en la incidencia y la gravedad de la enfermedad. Aunque la evidencia es limitada, las altas tasas de infección entre los trabajadores de la salud se han atribuido al contacto más frecuente con pacientes infectados y a la exposición frecuente a secreciones con alta carga viral (Little 2020).

## Configuración de la transmisión

La configuración de la transmisión, es decir, el lugar real donde ocurre la transmisión del SARS-CoV-2, es el elemento final en la sucesión de eventos que conducen a la infección de un individuo. La alta densidad de población que facilita los eventos de superdifusión son clave para la transmisión generalizada de SARS-CoV-2.

### Eventos multitudinarios (eventos súper difusión)

La transmisión de SARS-CoV y MERS-CoV también se produjo en gran medida por medio de eventos multitudinarios (Peiris 2004, Hui 2018). La súper difusión se ha reconocido durante años como una característica normal de la propagación de la enfermedad (Lloyd-Smith 2005). Un grupo sugirió que el 80% de las transmisiones secundarias podrían ser causadas por una pequeña fracción de individuos infecciosos (alrededor del 10%). Un valor llamado factor de dispersión ( $k$ ) describe este fenómeno. Cuanto más baja es la  $k$ , más transmisión proviene de un pequeño número de personas (Kupferschmidt 2020). Si bien se estimó que el SARS tenía una  $k$  de 0.16 (Lloyd-Smith 2005) y MERS de 0.25, en la pandemia de gripe de 1918, en cambio, el valor era de aproximadamente uno, lo que indica que los grupos de personas jugaron un papel menor (Endo 2020). Para la pandemia de SARS-CoV-2, actualmente se cree que el factor de dispersión ( $k$ ) es más alto que para el SARS y más bajo que para la influenza (Endo 2020, Miller 2020, On Kwok 2020).

Los ejemplos de grupos de personas en SARS-CoV-2 se han relacionado con una amplia gama de entornos principalmente interiores (Leclerc 2020). En 318 grupos de tres o más casos que involucran 1245 casos confirmados, sólo un brote se originó en un ambiente al aire libre (Qian H 2020). En un estudio, las probabilidades de que un caso primario transmitiera COVID-19 en un entorno cerrado fue alrededor de 20 veces mayor en comparación con un entorno al aire libre (Nishiura 2020).

Los grupos de transmisión, en parte relacionados con eventos de súper difusión, se han informado desde el comienzo de la pandemia del SARS-CoV-2:

- Reunión de negocios, sur de Alemania, 20-21 de enero (Rothe 2020).
- Crucero, Yokohoma, Japón, 4 de febrero (Rocklov 2020).

- Reunión de la Iglesia, Daegu, Corea, 9 y 16 de febrero (Kim 2020).
- Reunión religiosa, Mulhouse, Francia, 17-24 de febrero (Kuteifan 2020).
- Reunión de la junta asesora, Munich, Alemania, 20-21 (Hijnen 2020).
- Centro de enfermería, Condado de King, Washington, 28 de febrero (McMichael 2020).
- Portaaviones: Theodor Rossevelt (The Guardian) + Charles-de-Gaulle, marzo (Le Monde).
- Coro (Hamner 2020).
- Refugio para personas sin hogar, Boston, 28 de marzo (Baggett 2020).

### Temperatura y clima

Otra variable aún poco conocida es la temperatura ambiente y la humedad.

#### 2003: SARS-CoV

La transmisión del coronavirus puede verse afectada por varios factores, incluido el climático (Hemmes 1962). Mirando hacia atrás a la epidemia de SARS de 2003, encontramos que la estabilidad del primer virus de SARS, SARS-CoV, dependía de la temperatura y la humedad relativa. Un estudio de Hong Kong, Guangzhou, Beijing y Taiyuan sugirió que el brote de SARS en 2002/2003 se asoció significativamente con la temperatura ambiental. El estudio proporcionó algunas pruebas de que había una mayor posibilidad de que el SARS reapareciera en primavera que en otoño e invierno (Tan 2005). Se demostró que el SARS-CoV permaneció viable durante más de 5 días a temperaturas de 22–25 ° C y humedad relativa del 40–50%, es decir, ambientes típicos con aire acondicionado (Chan KH 2011). Sin embargo, la viabilidad disminuyó después de 24h a 38 ° C y 80-90% de humedad relativa. La mejor estabilidad del coronavirus del SARS en un ambiente de baja temperatura y baja humedad podría haber facilitado su transmisión en áreas subtropicales (como Hong Kong) durante la primavera y en ambientes con aire acondicionado. También podría explicar por qué algunos países asiáticos en los trópicos (como Malasia, Indonesia o Tailandia) con un ambiente de alta temperatura y alta humedad relativa no tuvieron grandes brotes de SARS en la comunidad (Chan KH 2011).

#### 2020: SARS-CoV-2

Todavía no está claro si y en qué medida los factores climáticos influyen en la supervivencia del virus fuera del cuerpo humano y podrían influir en las epidemias locales. El SARS-CoV-2 no se inactiva fácilmente a temperatura ambiente y al secarse, como otros virus, por ejemplo, el virus del herpes simple. Un estudio mencionado anteriormente mostró que el SARS-CoV-2 puede ser detectable como un aerosol (en el aire) por hasta tres horas, hasta cuatro horas en cobre, hasta 24 horas en cartón y hasta dos o tres días en plástico y acero inoxidable (van Doremalen 2020).

Algunos estudios sugieren que la baja temperatura podría mejorar la transmisibilidad del SARS-CoV-2 (Triplett 2020; Wang 2020b, Tobías 2020) y que la llegada del verano al hemisferio norte podría reducir la transmisión del COVID-19. Se ha discutido una posible asociación de la incidencia de COVID-19 con la reducción de la radiación solar y el aumento de la densidad de población (Guasp 2020). Se informó que la luz solar simulada inactivó rápidamente el SARS-CoV-2 suspendido en saliva simulada o en medios de cultivo y se secó en placas de acero inoxidable, mientras que no se observó una descomposición significativa en la oscuridad durante 60 minutos (Ratnesar-Shumate 2020). Sin embargo, otro estudio concluyó que la transmisión probablemente se mantendría alta incluso a temperaturas más cálidas (Sehra 2020). En particular, las epidemias actuales en Brasil e India, países con altas temperaturas, deberían moderar las esperanzas de que COVID “simplemente desaparezca como un milagro”. Es poco probable que las condiciones cálidas y húmedas del verano por sí solas limiten sustancialmente nuevos brotes importantes (Luo 2020, Baker 2020, Collins 2020).

## Perspectiva para el futuro

Menos de 6 meses después del primer brote de SARS-CoV-2 en China, la dinámica de transmisión que impulsa la pandemia está en el punto de mira.

Ahora parece que un pequeño porcentaje (¿tan alto como 80%?) de transmisiones secundarias podría ser causado por una pequeña fracción de individuos infecciosos (¿tan bajo como 10%?; Endo 2020); si éste es el caso, mientras más personas se agrupen, mayor será la probabilidad de que un supercontagiador forme parte del grupo.

También parece que la transmisión de aerosol podría desempeñar un papel importante en la transmisión del SARS-CoV-2 (Prather 2020); si éste es el caso, construir un muro alrededor de este mismo grupo de personas y poner un techo por encima de ellos aumenta aún más la probabilidad de infección por SARS-CoV-2.

Finalmente, parece que gritar y hablar en voz alta emite miles de gotas de fluido oral por segundo que podrían permanecer en el aire durante minutos (Anfinrud 2020, Stadnytskyi 2020, Chao 2020, Asadi 2019); si éste es el caso, la creación de ruido (máquinas, música) alrededor de personas agrupadas en un entorno cerrado crearía el escenario perfecto para un evento superdifusor.

En los próximos meses, la comunidad científica intentará

- definir con mayor precisión el papel de los aerosoles en la transmisión del SARS-CoV-2;
- desentrañar los secretos de la súper difusión;
- avanzar en nuestra comprensión de los factores del huésped involucrados en la exitosa “siembra” de la infección por SARS-CoV-2;

- dilucidar el papel de los niños en la transmisión del virus a nivel comunitario;
- continuar describiendo las condiciones bajo las cuales se debería permitir que las personas se reúnan en grupos más grandes;

Sin una vacuna de coronavirus, nadie volverá a una forma de vida “normal” anterior a 2020. La estrategia de salida más prometedora para la crisis del coronavirus es una vacuna eficiente que se pueda implementar de manera segura y asequible para miles de millones de personas. Miles de investigadores trabajan las 24 horas, motivados por la fama (¿convertirse en el próximo **Dr. Salk?**) y dinero (¿convertirse en el próximo **Tío Gilito?**). Sin embargo, a pesar de estos esfuerzos, ni siquiera es seguro que sea posible desarrollar una vacuna COVID-19 (Piot 2020, citado por **Draulens**). Hasta la disponibilidad mundial de una vacuna, el único esquema de prevención factible es un popurrí de distanciamiento físico (**Kissler 2020**), pruebas intensivas, aislamiento de casos, rastreo de contacto, cuarentena (**Ferretti 2020**) y, como último (pero no imposible) recurso, confinamiento.

## Referencias

- Anderson EL, Turnham P, Griffin JR, Clarke CC. **Consideration of the Aerosol Transmission for COVID-19 and Public Health.** Risk Anal. 2020 May;40(5):902-907. PubMed: <https://pubmed.gov/32356927>. Full-text: <https://doi.org/10.1111/risa.13500>
- Anfinrud P, Stadnytskyi V, Bax CE, Bax A. **Visualizing Speech-Generated Oral Fluid Droplets with Laser Light Scattering.** N Engl J Med. 2020 Apr 15. PubMed: <https://pubmed.gov/32294341>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2007800>
- Arons MM, Hatfield KM, Reddy SC, et al. **Presymptomatic SARS-CoV-2 Infections and Transmission in a Skilled Nursing Facility.** N Engl J Med. 2020 Apr 24. PubMed: <https://pubmed.gov/32329971>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2008457>
- Arwady MA, Bawo L, Hunter JC, et al. **Evolution of ebola virus disease from exotic infection to global health priority, Liberia, mid-2014.** Emerg Infect Dis. 2015 Apr;21(4):578-84. PubMed: <https://pubmed.gov/25811176>. Full-text: <https://doi.org/10.3201/eid2104.141940>
- Asadi S, Wexler AS, Cappa CD, Barreda S, Bouvier NM, Ristenpart WD. **Aerosol emission and superemission during human speech increase with voice loudness.** Sci Rep. 2019 Feb 20;9(1):2348. PubMed: <https://pubmed.gov/30787335>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-38808-z>
- Baeten JM, Kahle E, Lingappa JR, et al. **Genital HIV-1 RNA predicts risk of heterosexual HIV-1 transmission.** Sci Transl Med. 2011 Apr 6;3(77):77ra29. PubMed: <https://pubmed.gov/21471433>. Full-text: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3001888>
- Baggett TP, Keyes H, Sporn N, Gaeta JM. **Prevalence of SARS-CoV-2 Infection in Residents of a Large Homeless Shelter in Boston.** JAMA. 2020 Apr 27. pii: 2765378. PubMed: <https://pubmed.gov/32338732>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6887>
- Baker RE, Yang W, Vecchi GA, Metcalf CJE, Grenfell BT. **Susceptible supply limits the role of climate in the early SARS-CoV-2 pandemic.** Science. 2020 May 18:eabc2535. PubMed: <https://pubmed.gov/32423996>. Full-text: <https://doi.org/10.1126/science.abc2535>
- Bai Y, Yao L, Wei T, et al. **Presumed Asymptomatic Carrier Transmission of COVID-19.** JAMA. 2020 Feb 21. PubMed: <https://pubmed.gov/32083643>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2565> ^
- Bao L, Gao H, Deng W, et al. **Transmission of SARS-CoV-2 via close contact and respiratory droplets among hACE2 mice.** J Inf Dis 2020, May 23. Full-text: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa281>
- Bi Q, Wu Y, Mei S, et al. **Epidemiology and transmission of COVID-19 in 391 cases and 1286 of their close contacts in Shenzhen, China: a retrospective cohort study.** Lancet Infect Dis. 2020 Apr 27. pii: S1473-3099(20)30287-5. PubMed: <https://pubmed.gov/32353347>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30287-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30287-5)

- Bin SY, Heo JY, Song MS, et al. **Environmental Contamination and Viral Shedding in MERS Patients During MERS-CoV Outbreak in South Korea.** *Clin Infect Dis.* 2016 Mar 15;62(6):755-60. PubMed: <https://pubmed.gov/26679623>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/civ1020>
- Bourouiba L. **Turbulent Gas Clouds and Respiratory Pathogen Emissions: Potential Implications for Reducing Transmission of COVID-19.** *JAMA.* 2020 Mar 26. pii: 2763852. PubMed: <https://pubmed.gov/32215590>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4756>
- Braun J, Loyal L, Frentsch, M, et al. **Presence of SARS-CoV-2-reactive T cells in COVID-19 patients and healthy donors.** medRxiv 22 April 2020. Full-text: <https://doi.org/10.1101/2020.04.17.20061440> (accessed 2 June 2020)
- Cai J, Sun W, Huang J, Gamber M, Wu J, He G. **Indirect Virus Transmission in Cluster of COVID-19 Cases, Wenzhou, China, 2020.** *Emerg Infect Dis.* 2020 Mar 12;26(6). PubMed: <https://pubmed.gov/32163030>. Fulltext: <https://doi.org/10.3201/eid2606.200412>
- CDC 200311. Centers for Disease Control and Prevention. **Nursing home care.** March 11, 2016. <https://www.cdc.gov/nchs/fastats/nursing-home-care.htm> (accessed 12 May 2020)
- CDC 200403. Centers for Disease Control and Prevention. **Use of cloth face coverings to help slow the spread of COVID-19.** April 3, 202. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/prevent-getting-sick/cloth-face-cover.html> (accessed 12 May 2020)
- Cenzi D, Jacobs J, Mulcahy S. **Nearly 1 in 10 nursing homes nationwide report coronavirus cases.** *Washington Post.* April 20, 2020. <https://www.washingtonpost.com/business/2020/04/20/nearly-one-10-nursing-homes-nationwide-report-coronavirus-outbreaks/> (accessed 12 May 2020)
- Chan JF, Yuan S, Kok KH, et al. **A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster.** *Lancet.* 2020 Feb 15;395(10223):514-523. PubMed: <https://pubmed.gov/31986261>. Fulltext: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30154-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30154-9)
- Chan JF, Yuan S, Zhang AJ, et al. **Surgical mask partition reduces the risk of non-contact transmission in a golden Syrian hamster model for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19).** *Clin Infect Dis.* 2020 May 30. PubMed: <https://pubmed.gov/32472679>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa644>
- Chan KH, Peiris JS, Lam SY, Poon LL, Yuen KY, Seto WH. **The Effects of Temperature and Relative Humidity on the Viability of the SARS Coronavirus.** *Adv Virol.* 2011;2011:734690. PubMed: <https://pubmed.gov/22312351>. Full-text: <https://doi.org/10.1155/2011/734690>
- Chappell JD, Dermody TS. **Biology of Viruses and Viral Diseases.** In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ (2019). *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*, p. 1795. Elsevier Inc. <https://expertconsult.inkling.com/read/bennett-mandell-douglas-principle-practice-infect-diseases-9e/chapter-131/biology-of-viruses-and-viral>
- Chen H, Guo J, Wang C, et al. **Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records.** *Lancet.* 2020 Mar 7;395(10226):809-815. PubMed: <https://pubmed.gov/32151335>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30360-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30360-3)
- Cheng HY, Jian SW, Liu DP, Ng TC, Huang WT, Lin HH; Taiwan COVID-19 Outbreak Investigation Team. **Contact Tracing Assessment of COVID-19 Transmission Dynamics in Taiwan and Risk at Different Exposure Periods Before and After Symptom Onset.** *JAMA Intern Med.* 2020 May 1:e202020. PubMed: <https://pubmed.gov/32356867>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.2020>
- Cheng PK, Wong DA, Tong LK, et al. **Viral shedding patterns of coronavirus in patients with probable severe acute respiratory syndrome.** *Lancet.* 2004 May 22;363(9422):1699-700. PubMed: <https://pubmed.gov/15158632>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)16255-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)16255-7)
- Chu DK, Akl EA, Duda S, et al. **Physical distancing, face masks, and eye protection to prevent person-to-person transmission of SARS-CoV-2 and COVID-19: a systematic review and meta-analysis.** *The Lancet.* June 1. Full-text: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)31142-9/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)31142-9/fulltext)
- Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, et al. **Antiretroviral Therapy for the Prevention of HIV-1 Transmission.** *N Engl J Med.* 2016 Sep 1;375(9):830-9. PubMed: <https://pubmed.gov/27424812>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1600693>

- Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, et al. **Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy.** N Engl J Med. 2011 Aug 11;365(6):493-505. PubMed: <https://pubmed.gov/21767103>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMoal105243>
- Collins F. **Will Warm Weather Slow Spread of Novel Coronavirus?** NIH Director's Blog, 2 June 2020. Full-text: <https://directorsblog.nih.gov/2020/06/02/will-warm-weather-slow-spread-of-novel-coronavirus>
- Correia G, Rodrigues L, Gameiro da Silva M, Goncalves T. **Airborne route and bad use of ventilation systems as non-negligible factors in SARS-CoV-2 transmission.** Med Hypotheses. 2020 Apr 25;141:109781. PubMed: <https://pubmed.gov/32361528>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.109781>
- Cowling BJ, Ali ST, Ng TWY, et al. **Impact assessment of non-pharmaceutical interventions against coronavirus disease 2019 and influenza in Hong Kong: an observational study.** Lancet Public Health. 2020 Apr 17. PubMed: <https://pubmed.gov/32311320>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(20\)30090-6](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(20)30090-6)
- Cyranoski D. **Profile of a killer: the complex biology powering the coronavirus pandemic.** Nature. 2020 May;581(7806):22-26. PubMed: <https://pubmed.gov/32367025>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/d41586-020-01315-7>
- Davanzo R, Moro G, Sandri F, Agosti M, Moretti C, Mosca F. **Breastfeeding and coronavirus disease-2019: Ad interim indications of the Italian Society of Neonatology endorsed by the Union of European Neonatal & Perinatal Societies.** Matern Child Nutr. 2020 Apr 3:e13010. PubMed: <https://pubmed.gov/32243068>. Full-text: <https://doi.org/10.1111/mcn.13010>
- Davanzo R, Mosca F, Moro G, Sandri F, Agosti M. **Allattamento e gestione del neonato in corso di pandemia da SARS-CoV-2 – Indicazioni ad interim della Società Italiana di Neonatologia (SIN); Versione 3.** Società Italiana di Neonatologia. 2020b May 10. Full-text (Italian): <https://www.sin-neonatologia.it/wp-content/uploads/2020/03/SIN.COVID19-10-maggio.V3-Indicazioni-1.pdf>
- Dong L, Tian J, He S, et al. **Possible Vertical Transmission of SARS-CoV-2 From an Infected Mother to Her Newborn.** JAMA. 2020 Mar 26. pii: 2763853. PubMed: <https://pubmed.gov/32215581>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4621>
- Draulens D: **'Finally, a virus got me.'** Scientist who fought Ebola and HIV reflects on facing death from COVID-19. Science Magazine News, 8 May (accessed 12 May): <https://www.sciencemag.org/news/2020/05/finally-virus-got-me-scientist-who-fought-ebola-and-hiv-reflects-facing-death-covid-19>
- EACS. **European AIDS Clinical Society. EACS Guidelines 10.0, November 2019.** Full-text: <https://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/eacs-guidelines.html> (accessed 22 May 2020)
- Earhart KC, Beadle C, Miller LK, et al. **Outbreak of influenza in highly vaccinated crew of U.S. Navy ship.** Emerg Infect Dis. 2001 May-Jun;7(3):463-5. PubMed: <https://pubmed.gov/11384530>. Full-text: [https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/7/3/01-7320\\_article](https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/7/3/01-7320_article)
- ECDC 15 May 2020. **Rapid risk assessment: Paediatric inflammatory multisystem syndrome and SARS-CoV-2 infection in children** (accessed 18 May 2020). Full-text: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/paediatric-inflammatory-multisystem-syndrome-and-sars-cov-2-rapid-risk-assessment>
- ECDC 2020. **Q & A on COVID-19.** Web page: <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/questions-answers> (accessed 15 May 2020).
- Endo A, Centre for the Mathematical Modelling of Infectious Diseases COVID-19 Working Group, Abbott S et al. **Estimating the overdispersion in COVID-19 transmission using outbreak sizes outside China.** Wellcome Open Res 2020, 5:67. Full-text: <https://doi.org/10.12688/wellcomeopenres.15842.1>
- Fan C, Lei D, Fang C, et al. **Perinatal Transmission of COVID-19 Associated SARS-CoV-2: Should We Worry?** Clin Infect Dis. 2020 Mar 17. pii: 5809260. PubMed: <https://pubmed.gov/32182347>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa226>
- Fauci AS, Morens DM. **Zika Virus in the Americas--Yet Another Arbovirus Threat.** N Engl J Med. 2016 Feb 18;374(7):601-4. PubMed: <https://pubmed.gov/26761185>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMp1600297>
- Ferrazzi E, Frigerio L, Savasi V, et al. **Vaginal delivery in SARS-CoV-2 infected pregnant women in Northern Italy: a retrospective analysis.** BJOG. 2020 Apr 27. PubMed: <https://pubmed.gov/32339382>. Full-text: <https://doi.org/10.1111/1471-0528.16278>

- Ferretti L, Wymant C, Kendall M, et al. **Quantifying SARS-CoV-2 transmission suggests epidemic control with digital contact tracing.** *Science*. 2020 May 8;368(6491). pii: science.abb6936. PubMed: <https://pubmed.gov/32234805>. Full-text: <https://doi.org/10.1126/science.abb6936>
- Gámbaro F, Behillil S, Baidaliuk A et al. **Introductions and early spread of SARS-CoV-2 in France.** *bioRxiv* 24 April. Abstract: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.04.24.059576v1>
- Gandhi M, Yokoe DS, Havlir DV. **Asymptomatic Transmission, the Achilles' Heel of Current Strategies to Control Covid-19.** *N Engl J Med*. 2020 Apr 24. PubMed: <https://pubmed.gov/32329972>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMe2009758>
- Gao R, Cao B, Hu Y, et al. **Human infection with a novel avian-origin influenza A (H7N9) virus.** *N Engl J Med*. 2013 May 16;368(20):1888-97. PubMed: <https://pubmed.gov/23577628>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1304459>
- Garner P. **For 7 weeks I have been through a roller coaster of ill health, extreme emotions, and utter exhaustion.** *The BMJ Opinion*, 5 May 2020. Full-text: <https://blogs.bmj.com/bmj/2020/05/05/paul-garner-people-who-have-a-more-protracted-illness-need-help-to-understand-and-cope-with-the-constantly-shifting-bizarre-symptoms/> (accessed 16 May 2020)
- Geller C, Varbanov M, Duval RE. **Human coronaviruses: insights into environmental resistance and its influence on the development of new antiseptic strategies.** *Viruses*. 2012 Nov 12;4(11):3044-68. PubMed: <https://pubmed.gov/23202515>. Full-text: <https://doi.org/10.3390/v4113044>
- Ghinai I, McPherson TD, Hunter JC, et al. **First known person-to-person transmission of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) in the USA.** *Lancet*. 2020 Apr 4;395(10230):1137-1144. PubMed: <https://pubmed.gov/32178768>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30607-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30607-3)
- Google. **Coronavirus (COVID-19).** Google News 2020. Web page: <https://news.google.com/covid19/map> (accessed 16 May 2020).
- Gormley M, Aspray TJ, Kelly DA. **COVID-19: mitigating transmission via wastewater plumbing systems.** *Lancet Glob Health*. 2020 May;8(5):e643. PubMed: <https://pubmed.gov/32213325>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(20\)30112-1](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(20)30112-1)
- Gray RH, Wawer MJ, Brookmeyer R, et al. **Probability of HIV-1 transmission per coital act in monogamous, heterosexual, HIV-1-discordant couples in Rakai, Uganda.** *Lancet*. 2001 Apr 14;357(9263):1149-53. PubMed: <https://pubmed.gov/11323041>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)04331-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)04331-2)
- Grifoni A, Weiskopf D, Ramirez SI, et al. **Targets of T Cell Responses to SARS-CoV-2 Coronavirus in Humans with COVID-19 Disease and Unexposed Individuals.** *Cell*. 2020 May 20;S0092-8674(20)30610-3. PubMed: <https://pubmed.gov/32473127>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.05.015>
- Groß R, Conzelmann C, Müller JA, et al. **Detection of SARS-CoV-2 in human breastmilk.** *Lancet*. 2020 May 21. PubMed: <https://pubmed.gov/32446324>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31181-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31181-8)
- Guardian (The). **Genetics in focus after coronavirus deaths of siblings and twins.** 5 May 2020. <https://www.theguardian.com/world/2020/may/05/genetics-in-focus-after-coronavirus-deaths-of-siblings-and-twins> (accessed 18 May 2020)
- Guasp M, Laredo C, Urrea X. **Higher solar irradiance is associated with a lower incidence of COVID-19.** *Clin Infect Dis*. 2020 May 19;ciaa575. PubMed: <https://pubmed.gov/32426805>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa575>
- Haider N, Yavlinsky A, Simons D, et al. **Passengers' destinations from China: low risk of Novel Coronavirus (2019-nCoV) transmission into Africa and South America.** *Epidemiol Infect* 2020;148: PubMed: <https://pubmed.gov/32100667>. Full-text: <https://doi.org/10.1017/S0950268820000424>
- Halfmann PJ, Hatta M, Chiba S, et al. **Transmission of SARS-CoV-2 in Domestic Cats.** *N Engl J Med*. 2020 May 13. PubMed: <https://pubmed.gov/32402157>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2013400>
- Hamner L, Dubbel P, Capron I, et al. **High SARS-CoV-2 Attack Rate Following Exposure at a Choir Practice – Skagit County, Washington, March 2020.** *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020 May 15;69(19):606-610. PubMed: <https://pubmed.gov/32407303>. Full-text: <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6919e6>

- He X, Lau EHY, Wu P, et al. **Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19.** Nat Med. 2020 Apr 15. pii: 10.1038/s41591-020-0869-5. PubMed: <https://pubmed.gov/32296168>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0869-5>
- Hemmes JH, Winkler KC, Kool SM. **Virus survival as a seasonal factor in influenza and poliomyelitis.** Antonie Van Leeuwenhoek. 1962;28:221-33. PubMed: <https://pubmed.gov/13953681>. Full-text: <https://doi.org/10.1007/BF02538737>
- Heymann DL, Chen L, Takemi K, et al. **Global health security: the wider lessons from the west African Ebola virus disease epidemic.** Version 2. Lancet. 2015 May 9;385(9980):1884-901. PubMed: <https://pubmed.gov/25987157>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60858-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60858-3)
- Hijnen D, Marzano AV, Eyerich K, et al. **SARS-CoV-2 Transmission from Presymptomatic Meeting Attendee, Germany.** Emerg Infect Dis. 2020 May 11;26(8). PubMed: <https://pubmed.gov/32392125>. Full-text: <https://doi.org/10.3201/eid2608.201235>
- Huang C, Wang Y, Li X, et al. **Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China.** Lancet. 2020 Feb 15;395(10223):497-506. PubMed: <https://pubmed.gov/31986264>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
- Hui DS, Azhar EI, Kim YJ, Memish ZA, Oh MD, Zumla A. **Middle East respiratory syndrome coronavirus: risk factors and determinants of primary, household, and nosocomial transmission.** Lancet Infect Dis. 2018 Aug;18(8):e217-e227. PubMed: <https://pubmed.gov/29680581>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30127-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30127-0)
- Ip DK, Lau LL, Leung NH, et al. **Viral Shedding and Transmission Potential of Asymptomatic and Paucisymptomatic Influenza Virus Infections in the Community.** Clin Infect Dis. 2017 Mar 15;64(6):736-742. PubMed: <https://pubmed.gov/28011603>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciw841>
- Jassal M, Bishai WR. **Extensively drug-resistant tuberculosis.** Lancet Infect Dis. 2009 Jan;9(1):19-30. PubMed: <https://pubmed.gov/18990610>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(08\)70260-3](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(08)70260-3)
- Jia JS, Lu X, Yuan Y, et al. **Population flow drives spatio-temporal distribution of COVID-19 in China.** Nature 2020. Full-text: <https://www.nature.com/articles/s41586-020-2284-y#citeas>
- Jiang XL, Zhang XL, Zhao XN, et al. **Transmission potential of asymptomatic and paucisymptomatic SARS-CoV-2 infections: a three-family cluster study in China.** J Infect Dis. 2020 Apr 22. pii: 5823691. PubMed: <https://pubmed.gov/32319519>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa206>
- Jing QL, Liu MJ, Yuan J et al. **Household Secondary Attack Rate of COVID-19 and Associated Determinants.** MedRxiv 15 April 2020. Abstract: <https://doi.org/10.1101/2020.04.11.20056010>
- Kamps BS, Hoffmann C, et al. **Influenza Report.** Flying Publisher 2006. <http://www.InfluenzaReport.com> (accessed 20 May 2020).
- Kamps BS, Hoffmann C, et al. **SARS Reference.** Flying Publisher 2003. <http://www.SARSReference.com> (accessed 20 May 2020).
- Kelvin AA, Halperin S. **COVID-19 in children: the link in the transmission chain.** Lancet Infect Dis. 2020 Mar 25. pii: S1473-3099(20)30236-X. PubMed: <https://pubmed.gov/32220651>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30236-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30236-X)
- Kim S, Jeong YD, Byun JH, et al. **Evaluation of COVID-19 epidemic outbreak caused by temporal contact-increase in South Korea.** Int J Infect Dis. 2020 May 14. PubMed: <https://pubmed.gov/32417246>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.05.036>
- Kissler SM, Tedijanto C, Goldstein E, Grad YH, Lipsitch M. **Projecting the transmission dynamics of SARS-CoV-2 through the postpandemic period.** Science. 2020 Apr 14. pii: science.abb5793. PubMed: <https://pubmed.gov/32291278>. Full-text: <https://doi.org/10.1126/science.abb5793>
- Korea Centers for Disease Control and Prevention. **Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Outbreak in the Republic of Korea, 2015.** Osong Public Health Res Perspect. 2015 Aug;6(4):269-78. PubMed: <https://pubmed.gov/26473095>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.phrp.2015.08.006>
- Kupferschmidt K. **Why do some COVID-19 patients infect many others, whereas most don't spread the virus at all?** Science Magazine 19 May. Full-text: <https://www.sciencemag.org/news/2020/05/why-dosome-covid-19-patients-infect-many-others-whereas-most-don-t-spread-virus-all> (accessed 31 May 2020).
- Kuteifan K, Pasquier P, Meyer C, Escarmant J, Theissen O. **The outbreak of COVID-19 in Mulhouse : Hospital crisis management and deployment of military hospital during the outbreak of COVID-19 in Mulhouse, France.** Ann Intensive Care. 2020 May 19;10(1):59. PubMed: <https://pubmed.gov/32430597>. Full-text: <https://doi.org/10.1186/s13613-020-00677-5>

- Leclerc QJ, Fuller NM, Knight LE, Funk S, CMMID COVID-19 Working Group, Knight GM. **What settings have been linked to SARS-CoV-2 transmission clusters?** Wellcome Open Res 2020, 5:83. Full-text: <https://doi.org/10.12688/wellcomeopenres.15889.1>
- LeMessurier J, Traversy G, Varsaneux O, et al. **Risk of sexual transmission of human immunodeficiency virus with antiretroviral therapy, suppressed viral load and condom use: a systematic review.** CMAJ. 2018 Nov 19;190(46):E1350-E1360. PubMed: <https://pubmed.gov/30455270>. Full-text: <https://doi.org/10.1503/cmaj.180311>
- Li Q, Guan X, Wu P, et al. **Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia.** N Engl J Med 2020; PubMed: <https://pubmed.gov/31995857>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001316>
- Li W, Zhang B, Lu J, et al. **The characteristics of household transmission of COVID-19.** Clin Infect Dis. 2020 Apr 17. pii: 5821281. PubMed: <https://pubmed.gov/32301964>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa450>
- Little P, Read RC, Amlot R, et al. **Reducing risks from coronavirus transmission in the home—the role of viral load.** BMJ. 2020 May 6;369:m1728. PubMed: <https://pubmed.gov/32376669>. Full-text: <https://doi.org/10.1136/bmj.m1728>
- Liu Y, Ning Z, Chen Y, et al. **Aerodynamic analysis of SARS-CoV-2 in two Wuhan hospitals.** Nature. 2020 Apr 27. PubMed: <https://pubmed.gov/32340022>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2271-3>
- Lloyd-Smith JO, Schreiber SJ, Kopp PE, Getz WM. **Superspreading and the effect of individual variation on disease emergence.** Nature. 2005 Nov 17;438(7066):355-9. PubMed: <https://pubmed.gov/16292310>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/nature04153>.
- McMichael TM, Currie DW, Clark S, et al. **Epidemiology of Covid-19 in a Long-Term Care Facility in King County, Washington.** N Engl J Med 28 March 2020. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2005412>.
- Meselson M. **Droplets and Aerosols in the Transmission of SARS-CoV-2.** N Engl J Med. 2020 Apr 15. PubMed: <https://pubmed.gov/32294374>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJM2009324>
- Miller D, Martin AM, Harel N, et al. **Full genome viral sequences inform patterns of SARS-CoV-2 spread into and within Israel.** medRxiv 22 May 2020. Full-text: <https://doi.org/10.1101/2020.05.21.20104521>
- Morawska L, Cao J. **Airborne transmission of SARS-CoV-2: The world should face the reality.** Environ Int. 2020 Apr 10;139:105730. PubMed: <https://pubmed.gov/32294574>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.envint.2020.105730>
- Morens DM, Fauci AS. **Emerging infectious diseases: threats to human health and global stability.** PLoS Pathog. 2013;9(7):e1003467. PubMed: <https://pubmed.gov/23853589>. Full-text: <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1003467>
- Nishiura H, Linton NM, Akhmetzhanov AR. **Serial interval of novel coronavirus (COVID-19) infections.** Int J Infect Dis. 2020 Apr;93:284-286. PubMed: <https://pubmed.gov/32145466>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.02.060>
- Nishiura H, Oshitani H, Kobayashi T, et al. **Closed environments facilitate secondary transmission of coronavirus disease 2019 (COVID-19).** medRxiv 16 April. Full-text: <https://doi.org/10.1101/2020.02.28.20029272>
- Normile D. **‘Suppress and lift’: Hong Kong and Singapore say they have a coronavirus strategy that works.** Science Mag Apr 13, 2020. Full-text <https://www.sciencemag.org/news/2020/04/suppress-and-lift-hong-kong-and-singapore-say-they-have-coronavirus-strategy-works>
- On Kwok K, Hin Chan HH, Huang Y, et al. **Inferring super-spreading from transmission clusters of COVID-19 in Hong Kong, Japan and Singapore.** J Hosp Infect. 2020 May 21:S0195-6701(20)30258-9. PubMed: <https://pubmed.gov/32446721>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2020.05.027>
- Ong SWX, Tan YK, Chia PY, et al. **Air, Surface Environmental, and Personal Protective Equipment Contamination by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) From a Symptomatic Patient.** JAMA. 2020 Mar 4. pii: 2762692. PubMed: <https://pubmed.gov/32129805>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.3227>
- ONS 200511. Office for National Statistics (UK). **Which occupations have the highest potential exposure to the coronavirus (COVID-19)?** 11 May 2020. Web page: <https://bit.ly/2yF8DeJ> (accessed 28 May 2020).

- Ortega R, Gonzalez M, Nozari A, Canelli R. **Personal Protective Equipment and Covid-19**. N Engl J Med. 2020 May 19. PubMed: <https://pubmed.gov/32427435>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMvcm2014809>. Video: [https://www.nejm.org/doi/do\\_file/10.1056/NEJMdo005771/NEJMdo005771\\_download.mp4](https://www.nejm.org/doi/do_file/10.1056/NEJMdo005771/NEJMdo005771_download.mp4)
- Park SY, Kim YM, Yi S, et al. **Coronavirus Disease Outbreak in Call Center, South Korea**. Emerg Infect Dis. 2020 Apr 23;26(8). PubMed: <https://pubmed.gov/32324530>. Full-text: <https://doi.org/10.3201/eid2608.201274>
- Peiris JS, Guan Y, Yuen KY. **Severe acute respiratory syndrome**. Nat Med. 2004 Dec;10(12 Suppl):S88-97. PubMed: <https://pubmed.gov/15577937>. Full-text: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7096017/>
- Perlman S, McIntosh K. **Coronaviruses, Including Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) and Middle East Respiratory Syndrome (MERS)**. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ (2019). *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*, p. 2072. Elsevier Inc. <https://expertconsult.inkling.com/read/bennett-mandell-douglas-principle-practice-infect-diseases-9e/chapter-155/coronaviruses-including-severe>
- Perlman S. **Another Decade, Another Coronavirus**. N Engl J Med. 2020 Feb 20;382(8):760-762. PubMed: <https://pubmed.gov/31978944>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMe2001126>
- Piccininni M, Rohmann JL, Foresti L, Lurani C, Kurth T. **Use of all cause mortality to quantify the consequences of covid-19 in Nembro, Lombardy: descriptive study**. BMJ. 2020 May 14;369:m1835. PubMed: <https://pubmed.gov/32409488>. Full-text: <https://doi.org/10.1136/bmj.m1835>
- Prather KA, Wang CC, Schooley RT. **Reducing transmission of SARS-CoV-2**. Science. 2020 May 27:eabc6197. PubMed: <https://pubmed.gov/32461212>. Full-text: <https://doi.org/10.1126/science.abc6197>
- Puelles VG, Lütgehetmann M, Lindenmeyer MT, et al. **Multiorgan and Renal Tropism of SARS-CoV-2**. NEJM May 13, 2020. Full-text: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2011400>
- Qian H, Miao T, Liu L, et al. **Indoor transmission of SARS-CoV-2**. medRxiv 7 April 2020. Full-text: <https://doi.org/10.1101/2020.04.04.20053058>
- Ratnesar-Shumate S, Williams G, Green B, et al. **Simulated Sunlight Rapidly Inactivates SARS-CoV-2 on Surfaces**. J Infect Dis. 2020 May 20;jiaa274. PubMed: <https://pubmed.gov/32432672>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa274>
- Rocklov J, Sjodin H, Wilder-Smith A. **COVID-19 outbreak on the Diamond Princess cruise ship: estimating the epidemic potential and effectiveness of public health countermeasures**. J Travel Med 2020;0: PubMed: <https://pubmed.gov/32109273>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/jtm/taaa030>
- Rothe C, Schunk M, Sothmann P, et al. **Transmission of 2019-nCoV Infection from an Asymptomatic Contact in Germany**. N Engl J Med 2020;382:970-971. <https://pubmed.gov/32003551>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2001468>
- Scharfman BE, Techet AH, Bush JWM, Bourouiba L. **Visualization of sneeze ejecta: steps of fluid fragmentation leading to respiratory droplets**. Exp Fluids. 2016;57(2):24. PubMed: <https://pubmed.gov/32214638>. Full-text: <https://doi.org/10.1007/s00348-015-2078-4>
- Schwierzeck V, König JC, Kuhn J, et al. **First reported nosocomial outbreak of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) in a pediatric dialysis unit**. Clin Infect Dis. 2020 Apr 27. pii: 5825509. PubMed: <https://pubmed.gov/32337584>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa491>
- Scott SE, Zabel K, Collins J, et al. **First Mildly Ill, Non-Hospitalized Case of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Without Viral Transmission in the United States - Maricopa County, Arizona, 2020**. Clin Infect Dis. 2020 Apr 2. PubMed: <https://pubmed.gov/32240285>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa374>
- Sehra ST, Saliciccioli JD, Wiebe DJ, Fundin S, Baker JF. **Maximum Daily Temperature, Precipitation, Ultra-Violet Light and Rates of Transmission of SARS-Cov-2 in the United States**. Clin Infect Dis. 2020 May 30. PubMed: <https://pubmed.gov/32472936>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa681>
- Shang J, Wan Y, Luo C, et al. **Cell entry mechanisms of SARS-CoV-2**. Proc Natl Acad Sci U S A. 2020 May 6. pii: 2003138117. PubMed: <https://pubmed.gov/32376634>. Full-text: <https://doi.org/10.1073/pnas.2003138117>
- Sit THC, Brackman CJ, Ip SM, et al. **Infection of dogs with SARS-CoV-2**. Nature. 2020 May 14. PubMed: <https://pubmed.gov/32408337>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2334-5>

- Somsen GA, van Rijn C, Kooij S, Bem RA, Bonn D. **Small droplet aerosols in poorly ventilated spaces and SARS-CoV-2 transmission.** *Lancet Respir Med.* 2020 May 27;S2213-2600(20)30245-9. PubMed: <https://pubmed.gov/32473123>. Full-text: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7255254>
- Stadnytskyi V, Bax CE, Bax A, Anfinrud P. **The airborne lifetime of small speech droplets and their potential importance in SARS-CoV-2 transmission.** *PNAS* 2020, May 13. Full-text: <https://doi.org/10.1073/pnas.2006874117>. Movies showing the experimental setup and the full 85-minute observation of speech droplet nuclei: <https://doi.org/10.5281/zenodo.3770559> (accessed 15 May 2020).
- Sun K, Viboud C. **Impact of contact tracing on SARS-CoV-2 transmission.** *Lancet Infect Dis.* 2020 Apr 27. pii: S1473-3099(20)30357-1. PubMed: <https://pubmed.gov/32353350>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30357-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30357-1)
- Tan J, Mu L, Huang J, Yu S, Chen B, Yin J. **An initial investigation of the association between the SARS outbreak and weather: with the view of the environmental temperature and its variation.** *J Epidemiol Community Health.* 2005 Mar;59(3):186-92. PubMed: <https://pubmed.gov/15709076>. Full-text: <https://doi.org/10.1136/jech.2004.020180>
- Tobías A, Molina T. **Is temperature reducing the transmission of COVID-19 ?** *Environ Res.* 2020 Apr 18;186:109553. PubMed: <https://pubmed.gov/32330766>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.envres.2020.109553>
- Tregoning JS, Schwarze J. **Respiratory viral infections in infants: causes, clinical symptoms, virology, and immunology.** *Clin Microbiol Rev.* 2010 Jan;23(1):74-98. PubMed: <https://pubmed.gov/20065326>. Full-text: <https://doi.org/10.1128/CMR.00032-09>
- Triplett M. **Evidence that higher temperatures are associated with lower incidence of COVID-19 in pandemic state, cumulative cases reported up to March 27.** medRxiv preprint, 12 April 2020. Full-text: <https://doi.org/10.1101/2020.04.02.20051524>
- Tyrrell DA, Bynoe ML. **Cultivation of a novel type of common-cold virus in organ cultures.** *Br Med J.* 1965 Jun 5;1(5448):1467-70. PubMed: <https://pubmed.gov/14288084>. Full-text: <https://doi.org/10.1136/bmj.1.5448.1467>
- Uyeki TM. **Human infection with highly pathogenic avian influenza A (H5N1) virus: review of clinical issues.** *Clin Infect Dis.* 2009 Jul 15;49(2):279-90. PubMed: <https://pubmed.gov/19522652>. Full-text: <https://doi.org/10.1086/600035>
- van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, et al. **Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1.** *N Engl J Med.* 2020 Mar 17. PubMed: <https://pubmed.gov/32182409>. Fulltext: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2004973>
- Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, et al. **An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study.** *Lancet.* 2020 May 13. PubMed: <https://pubmed.gov/32410760>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31103-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31103-X)
- Viner RM, Whittaker E. **Kawasaki-like disease: emerging complication during the COVID-19 pandemic.** *Lancet.* 2020 May 13. PubMed: <https://pubmed.gov/32410759>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31129-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31129-6)
- Wang J, Tang, K, Feng K, Lv W. **High Temperature and High Humidity Reduce the Transmission of COVID-19** (March 9, 2020). Available at SSRN: <https://ssrn.com/PubMed=3551767> or <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3551767>
- Wang W, Xu Y, Gao R, et al. **Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens.** *JAMA.* 2020 Mar 11. pii: 2762997. PubMed: <https://pubmed.gov/32159775>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.3786>
- Wang XW, Li J, Guo T, et al. **Concentration and detection of SARS coronavirus in sewage from Xiao Tang Shan Hospital and the 309th Hospital of the Chinese People's Liberation Army.** *Water Sci Technol.* 2005;52(8):213-21 PubMed: <https://pubmed.gov/16312970>. Full-text: <https://iwaponline.com/wst/article-pdf/52/8/213/434290/213.pdf>
- Welliver R, Monto AS, Carewicz O, et al. **Effectiveness of oseltamivir in preventing influenza in household contacts: a randomized controlled trial.** *JAMA.* 2001 Feb 14;285(6):748-54. PubMed: <https://pubmed.gov/11176912>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jama.285.6.748>

- WHO 2003. **Consensus document on the epidemiology of severe acute respiratory syndrome (SARS)**. 2003. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/70863> (accessed 12 May 2020).
- WHO 2020. **Modes of transmission of virus causing COVID-19: implications for IPC precaution recommendations**. 29 March 2020. Web page: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/modes-of-transmission-of-virus-causing-covid-19-implications-for-ipc-precaution-recommendations> (accessed 15 May).
- Williams FMK, Freydin M, Mangino M, et al. **Self-reported symptoms of covid-19 including symptoms most predictive of SARS-CoV-2 infection, are heritable**. medRxiv, 27 April. Abstract: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.22.20072124v2>
- Wilson NM, Norton A, Young FP, Collins DW. **Airborne transmission of severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 to healthcare workers: a narrative review**. Anaesthesia. 2020 Apr 20. PubMed: <https://pubmed.gov/32311771>. Full-text: <https://doi.org/10.1111/anae.15093>
- Wolfel R, Corman VM, Guggemos W, et al. **Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019**. Nature. 2020 Apr 1. PubMed: <https://pubmed.gov/32235945>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2196-x>
- Wu J, Huang Y, Tu C, et al. **Household Transmission of SARS-CoV-2, Zhuhai, China, 2020**. Clin Infect Dis. 2020 May 11. pii: 5835845. PubMed: <https://pubmed.gov/32392331>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa557>
- Wu Y, Guo C, Tang L, et al. **Prolonged presence of SARS-CoV-2 viral RNA in faecal samples**. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2020 Mar 19. pii: S2468-1253(20)30083-2. PubMed: <https://pubmed.gov/32199469>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30083-2](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30083-2)
- Wu Y, Liu C, Dong L, et al. **Coronavirus disease 2019 among pregnant Chinese women: Case series data on the safety of vaginal birth and breastfeeding**. BJOG. 2020 May 5. PubMed: <https://pubmed.gov/32369656>. Full-text: <https://doi.org/10.1111/1471-0528.16276>
- Yeo C, Kaushal S, Yeo D. **Enteric involvement of coronaviruses: is faecal-oral transmission of SARS-CoV-2 possible?** Lancet Gastroenterol Hepatol. 2020 Apr;5(4):335-337. PubMed: <https://pubmed.gov/32087098>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30048-0](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30048-0)
- Zaki AM, van Boheemen S, Bestebroer TM, Osterhaus AD, Fouchier RA. **Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia**. N Engl J Med. 2012 Nov 8;367(19):1814-20. PubMed: <https://pubmed.gov/23075143>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1211721>
- Zhang J, Litvinova M, Liang Y, et al. **Changes in contact patterns shape the dynamics of the COVID-19 outbreak in China**. Science 29 Apr 2020b. Full-text: <https://science.sciencemag.org/content/early/2020/04/28/science.abb8001>
- Zhang J, Litvinova M, Wang W, et al. **Evolving epidemiology and transmission dynamics of coronavirus disease 2019 outside Hubei province, China: a descriptive and modelling study**. Lancet Infect Dis. 2020 Apr 2. pii: S1473-3099(20)30230-9. PubMed: <https://pubmed.gov/32247326>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30230-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30230-9)
- Zhang Y, Li Y, Wang L, Li M, Zhou X. **Evaluating Transmission Heterogeneity and Super-Spreading Event of COVID-19 in a Metropolis of China**. Int J Environ Res Public Health. 2020 May 24;17(10):E3705. PubMed: <https://pubmed.gov/32456346>. Full-text: <https://doi.org/10.3390/ijerph17103705>.
- Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. **A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019**. N Engl J Med 2020; 382:727-733. PubMed: <https://pubmed.gov/31978945> Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017>

## 2. Epidemiología

Bernd Sebastian Kamps

*El siguiente texto del 21 de abril no ha sido actualizado de la 3.<sup>a</sup> a la 4.<sup>a</sup> edición. Para la 4.<sup>a</sup> edición, puede consultar la edición en inglés en <https://www.CovidReference.com/epidemiology>.*

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

En este capítulo, trataremos:

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

### Transmisión

#### Transmisión persona-persona

La transmisión de coronavirus es por vía aérea, fecal-oral o a través de fómites (un fómite es cualquier objeto inanimado que, cuando está contaminado o expuesto a agentes infecciosos como un virus, puede transferir una enfermedad a otra persona, por ejemplo, botones de ascensor, grifos de baño, etc.) (Cai 2020). Se supone que el SARS-CoV-2 se propaga principalmente a través del contacto de persona a persona a través de gotas respiratorias generadas al toser y estornudar. No está claro si otras rutas de transmisión son epidemiológicamente relevantes y en qué medida.

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

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

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

La cuestión de los fómites sigue siendo un tema de ansiedad pública. Un estudio (van Doremalen 2020) demostró que el virus puede ser detectable como un aerosol (en el aire) hasta tres horas, hasta cuatro horas en cobre, hasta 24 horas en cartón y hasta dos o tres días en plástico y acero inoxidable. De ahí el consejo imperativo de realizar un lavado regular y exhaustivo de las manos.

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

## Transmisión nosocomial

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

aislado de las muestras de inodoros y fregaderos, lo que sugiere que la eliminación del virus en las heces podría ser una vía potencial de transmisión (Young 2020, Tang 2020). Sin embargo, la mayoría de estos estudios han evaluado sólo el ARN viral. Queda por ver si esto se traduce en virus infecciosos.

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

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

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

## Transfusión

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

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

## Instalaciones de cuidados a largo plazo

Los centros de atención a largo plazo son entornos de alto riesgo para enfermedades respiratorias infecciosas. En un centro especializado de cuidados en el condado de King,

Washington, EE. UU., se diagnosticaron 167 casos de COVID-19 en menos de tres semanas después de la identificación del primer caso: 101 residentes, 50 del personal de atención médica y 16 visitantes (McMichael 2020) (Tabla 1).

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

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

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

## Cruceros y portaaviones

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

Los grandes buques de la Armada parecen igualmente propensos a grandes brotes. Durante una epidemia en el portaaviones USS Theodore Roosevelt a fines de marzo, alrededor de 600 marineros de una tripulación de 4.800 se infectaron con SARS-CoV-2

(véase también la entrada del 30 de marzo en el cronograma); alrededor del 60% permanecieron asintomáticos. Un marinero en servicio activo murió el 17 de abril (USNI News). En el portaaviones francés *Charles-de-Gaulle*, se confirmó una epidemia masiva el 17 de abril. Entre los 1.760 marineros, 1.046 (59%) fueron positivos para SARS-CoV-2, 500 (28%) presentaron síntomas, 24 (1.3%) marineros fueron hospitalizados, 8 en terapia con oxígeno y uno en cuidados intensivos.

## Puntos calientes de transmisión durante el confinamiento

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

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

## La pandemia

### Pandemia natural

La epidemia de COVID-19 comenzó en Wuhan, en la provincia de Hubei, China, y se extendió en 30 días desde Hubei al resto de China continental, a países vecinos (en particular, Corea del Sur, Hong Kong y Singapur) y al oeste a Irán, Europa y el continente americano. Los primeros grandes brotes ocurrieron en regiones con inviernos fríos (Wuhan, Irán, norte de Italia y región de Alsacia en Francia).

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

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

- El país evitaría la dramática recesión económica que parece inevitable en los Estados que han optado por medidas estrictas de contención (Italia, España, Francia, California, Nueva York, por nombrar algunos).
- Después de tres meses, el 70% de la población se inmunizaría contra nuevos brotes (a través de la infección con SARS-CoV-2) y podría esperar a la próxima temporada de invierno con tranquilidad. (¿Cuánto tiempo duraría dicha inmunidad adquirida? Tal vez sólo unos pocos años. Vea el capítulo de Inmunología, página 85).

A mediados de marzo de 2020, el primer ministro de un antiguo país de la UE introdujo así la noción de "inmunidad colectiva" como una solución a la epidemia que su nación estaba por enfrentar. El tratamiento de choque: aceptar que una gran mayoría de la población contraería el virus, desarrollando así una inmunidad colectiva y evitando las epidemias de coronavirus en el futuro inmediato. Las cifras eran terribles. Con un poco más de 66 millones de habitantes, unos 40 millones de personas se habrían infectado, 4 a 6 millones se habrían enfermado gravemente y 2 millones habrían requerido cuidados intensivos. Alrededor de 400,000 británicos habrían muerto. El primer ministro pronosticó: "Muchas más familias van a perder seres queridos antes de tiempo".

## Pandemia 2.0: confinamiento

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

## Resultados del confinamiento

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

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

## Número de infecciones

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

Sin embargo, estos datos *no reflejan la verdadera cantidad de infecciones*. Para conocer la cantidad real, sería necesario evaluar a toda la población, lo que, por supuesto, no es práctico. Las mejores estimaciones sólo se pueden hacer mediante modelos matemáticos. Sorprendentemente, los primeros modelos precisos de la epidemia europea revelaron que los casos reportados de COVID-19 representan solo una fracción de aquellos realmente infectados. Un modelo basado en muertes observadas en 11 países europeos sugirió que las infecciones verdaderas eran mucho más altas que los casos notificados (Flaxman 2020). Según el modelo, a partir del 28 de marzo, en Italia y España, 5,9 millones y 7 millones de personas podrían haber sido infectadas por el SARS-CoV-2, respectivamente (Tabla 2). Alemania, Austria, Dinamarca y Noruega tendrían las tasas de afectación más bajas (proporción de la población infectada). Si se validan estos supuestos, el número real de casos superaría en número a los casos notificados el 28 de marzo (Italia: 92,472; España: 73,235; Francia: 37,575) en hasta dos órdenes de magnitud.

[Los datos proporcionados por Flaxman et al. invitan a hacer un poco de epidemiología de andar por casa. Primero: si el 28 de marzo el número de personas infectadas en Italia era de alrededor de 6 millones (con un intervalo creíble de 2 a 15 millones) y si suponemos que 18 días después, el número total de muertes en Italia fue de alrededor de 30,000 (la cifra oficial notificada el 15 de abril fue de 21,645 muertes), la mortalidad de la infección por COVID-19 en Italia podría estar en el rango de 0.5% (0.19% -1.6%).

Segundo: si a finales de marzo, alrededor del 60% de todas las muertes en Italia se notificaron en Lombardía, el 60% de los 6 millones de infecciones proyectadas por el SARS-CoV-2 en Italia (3.6 millones) habrían ocurrido en una región con una población de 10 millones de personas. Además, el 20% de todas las muertes en Italia se notificaron solo en la provincia de Bérgamo, que tiene una población de un 1.1 millón. Los estudios de seroprevalencia resolverán estas cifras pronto.]

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

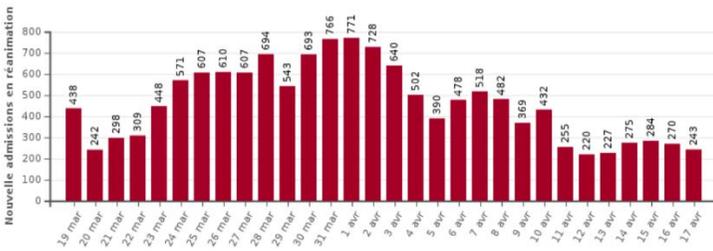
País <i>Muertes a 28 de marzo</i>	% de población infectada*	Población infectada*
Austria 68	1.1% (0.36%-3.1%)	96,800 (31,680-272,800)
Bélgica 353	3.7% (1.3%-9.7%)	425,500 (149,500-1,115,500)
Dinamarca 65	1.1% (0.40%-3.1%)	63,800 (23,200-179,800)
Francia 2,314	3.0% (1.1%-7.4%)	2,010,000 (737,000-4,958,000)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

\*significativo (intervalo de confianza del 95%)

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

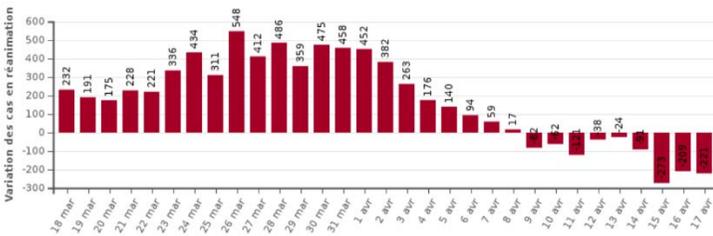
## Ingreso en Unidades de Cuidados Intensivos

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



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

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



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

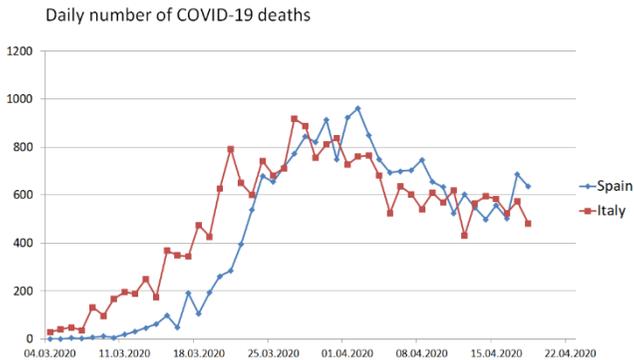
Fuente: [Pandémie de Covid-19 en France](#), Wikipedia.

## Muertes

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

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

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



**Figura 3.** Muertes por coronavirus en Italia y España del 4 de marzo al 19 de abril. Fuente: [worldometers.info](http://worldometers.info), [Johns Hopkins CSSE](https://www.jhu.edu/)

## Países y continentes

El 23 de enero, China ordenó el primer cierre masivo de la historia. Los países europeos le siguieron 6 semanas después. Sorprendentemente, casi ningún país europeo estaba realmente preparado para la epidemia de COVID-19, aunque todos pudieron observar los acontecimientos en China durante más de un mes. Cuando los países europeos finalmente ordenaron medidas de confinamiento, éstas no fueron tan estrictas y rápidamente impuestas como en China. En algunos países, el confinamiento se activó durante varios días (Italia), mientras que en otros países, las líneas de metro continuaron funcionando y la gente trotaba alegremente en las calles en grupos numerosos (París, Francia). Desde el principio, por lo tanto, estaba claro que la epidemia europea necesitaría unos días o semanas más que en China para ver disminuir las cifras de infección y muerte. Los siguientes párrafos resumen las características distintivas de algunas epidemias locales.

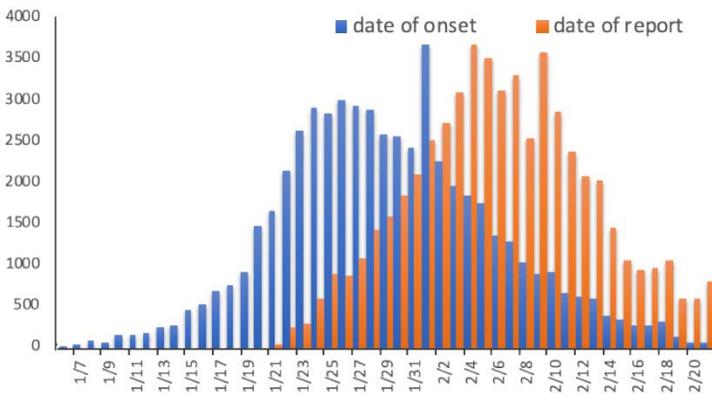
### China

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

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

La Figura 4 demostró tan pronto como cuatro semanas después del cierre de Wuhan que las medidas estrictas de contención son capaces de frenar una epidemia de SARS-CoV-2.

La figura presenta las curvas epidémicas chinas del COVID-19 de casos confirmados por laboratorio, por inicio de síntomas (azul) y, por separado, por fecha de informe (naranja). Los datos se compilaron el 20 de febrero de 2020, cuatro semanas después del comienzo de las medidas de contención que incluyeron un bloqueo a casi 60 millones de personas en la provincia de Hubei, así como restricciones de viaje para cientos de millones de ciudadanos chinos. Las columnas azules muestran que (1) la epidemia creció rápidamente del 10 al 22 de enero, (2) los casos informados (por fecha de inicio) alcanzaron su punto máximo y se estabilizaron entre el 23 de enero y el 28 de enero y (3) disminuyeron constantemente a partir de entonces (a excepción de un pico informado el 1 de febrero). Según estos datos, podríamos esperar una disminución en los casos notificados alrededor de tres semanas después de la implementación de medidas estrictas de contención.



**Figura 4.** El brote chino en enero / febrero de 2020. Curvas epidémicas por inicio de síntomas y fecha del informe el 20 de febrero de 2020 para casos COVID-19 confirmados por laboratorio para toda China. Modificado de *Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)*. 16-24 February 2020. [https://www.who.int/publications-detail/report-of-the-who-china-joint-mission-on-coronavirus-disease-2019-\(covid-19\)](https://www.who.int/publications-detail/report-of-the-who-china-joint-mission-on-coronavirus-disease-2019-(covid-19))

Tres meses después del comienzo de la epidemia, las autoridades chinas comenzaron a levantar las restricciones de viaje, restaurando lentamente la vida a la normalidad, incluso en las provincias más afectadas.

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

Los modelos han estimado cómo las restricciones de cuarentena y movimiento determinaron el resultado de la primera epidemia china. Según un modelo, sin la

prohibición de viajar de Wuhan, habría habido 744,000 casos para el 19 de febrero, día 50 de la epidemia (Tian 2020). Solo con la prohibición de viajar de Wuhan, el número de casos habría disminuido a 202,000.

## Lombardía e Italia

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

Todavía no está claro por qué la epidemia ha dado un giro tan dramático en la parte norte de Italia, especialmente en Lombardía, mientras que otras áreas, especialmente las provincias del sur, están relativamente a salvo. Un evento superdifusor pudo haber sido el partido de fútbol de la Liga de Campeones entre Atalanta (Bérgamo y Valencia) el 19 de febrero en el estadio San Siro de Milán. Cuarenta y cuatro mil fanáticos de Italia y España fueron testigos de la victoria 4 a 1 del equipo italiano. Algunos observadores han considerado el transporte masivo de Bérgamo a Milán y viceversa, horas de gritos y las siguientes festividades en innumerables bares como una "bomba biológica" del coronavirus. El respaldo a esta suposición proviene de un estudio reciente que visualizó gotitas de fluido oral generadas por el habla con dispersión de luz láser (Anfinrud 2020). El estudio encontró que los aerosoles y las gotas aumentaron con el volumen del habla. Se puede suponer que los gritos fuertes y persistentes, como sería habitual durante una calificación de 4 a 1 para los cuartos de final de la Liga de Campeones, producen la misma cantidad de gotas producidas por la tos (Chao 2020).

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

## España

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

Afortunadamente, el Mobile World Congress en Barcelona, el congreso tecnológico más grande del mundo, programado para el 24-27 de febrero, fue cancelado dos semanas antes, aunque las autoridades sanitarias insistieron en que no había ningún riesgo. La

decisión se tomó después de que algunas de las compañías tecnológicas más grandes (entre otras, LG, Facebook, Sony y Vodafone) suspendieron su participación por temor al contagio a gran escala por parte de los asistentes. Este fue el primer golpe para la industria turística española.

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

## Francia

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

## Reino Unido

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

## La baja tasa de mortalidad de Alemania

La tasa de mortalidad de los alemanes parece ser más baja que en otros países. A partir del 11 de abril, el país notificó 2.736 muertes por 122.171 casos (letalidad [CFR, case fatality ration]: 1,9%). Esto está en marcado contraste con Italia (18,849 muertes, 147,577 casos; CFR: 12,8%), España (13,197 muertes, 124,869 casos; CFR: 10,6) y el Reino Unido (8,958 muertes, 73,758 casos; CFR: 12,1%). Es asumido que la razón principal de esta diferencia es simplemente la prueba. Mientras que otros países realizaban un número limitado de pruebas de pacientes mayores con casos graves del virus, Alemania estaba haciendo muchas más pruebas que incluían casos más leves en personas más jóvenes (Stafford 2020). Cuantas más personas haya con síntomas leves o sin pruebas, más baja es la tasa de mortalidad. Se han informado métodos de PCR fiables a finales de enero (Corman 2020).

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

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

## América del Norte

Al igual que en Irán, donde el régimen encubrió las noticias del coronavirus durante tres días para evitar afectar la participación en las elecciones parlamentarias del 21 de febrero, la política interna (es decir, el temor de que la interrupción económica pueda dañar las posibilidades de reelección; ver el British Medical Journal, 6 de marzo de 2020) influyó en la respuesta epidémica en los EE. UU. Al momento de escribir esto (19 de

abril), se habían reportado más de 700,000 casos y 40,000 muertes, casi la mitad de Nueva York y Nueva Jersey. El número total de muertes de la primera ola COVID-19 podría llegar a 60,000, al menos la mitad de las cuales podrían haberse evitado (ver la entrada del Reino Unido, página 53). Debido a un vacío de liderazgo sin precedentes, Estados Unidos es ahora el epicentro de la epidemia de COVID-19.

## África y Sudamérica

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

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

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

## Australia y Nueva Zelanda

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

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

## Salida del confinamiento

En las próximas semanas, los países que ordenaron el cierre en vigor tendrán que establecer una salida de bloqueo equilibrada –normalizar y restaurar las actividades sociales – al mismo tiempo que se minimiza el riesgo de iniciar una segunda ola cataclísmica de contagio (Normile 2020). El Fondo Monetario Internacional (FMI)

pronosticó una contracción del 3% del PIB de todo el planeta en 2020. En una recesión como ninguna otra en tiempos de paz durante casi un siglo, los países de la zona euro, los Estados Unidos y el Reino Unido podrían ver una caída de la actividad de entre el 5,9% y el 7,5%. Económicamente, el cierre prolongado es insostenible. Lo que se ha hecho esta vez, es decir, el aislamiento de toda la población durante un mes, probablemente no se pueda repetir.

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

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

**Austria** fue el primer país europeo en relajar las medidas de confinamiento. El 14 de abril, abrió talleres de coches y bicicletas, lavaderos de coches, tiendas de materiales de construcción, hierro y madera, tiendas de bricolaje y jardín (independientemente de su tamaño), así como distribuidores más pequeños con una área de clientes inferior a 400 metros cuadrados. Estas tiendas tenían que asegurarse de que sólo había un cliente por cada 20 metros cuadrados. Contando solo en Viena, se permitió la apertura de 4.600 tiendas. Los horarios de apertura se limitaron a 7:40 a.m. a 7 p.m. La hoja de ruta para las siguientes semanas y meses consideró el siguiente esquema:

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

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

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

## “Pase de COVID”

En los países que actualmente están experimentando enormes brotes de COVID-19, morirán decenas de miles de personas. Aquellos que sobrevivan a enfermedades graves o menos graves, con o sin hospitalización, habrán desarrollado anticuerpos contra el virus SARS-CoV-2 (Zhang 2020, Okba 2020). Incluso más personas, las que se infectaron, pero no desarrollaron síntomas, también tendrán anticuerpos. En total, millones de personas en Italia, España y Francia tendrán así anticuerpos SARS-CoV-2.

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

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

Se ha especulado sobre la introducción de un pasaporte de inmunidad SARS-CoV-2, o un “pase de COVID”. Las personas con anticuerpos neutralizantes, suponiendo que están protegidas de la infección por COVID-19, sintomáticas y asintomáticas, y por lo

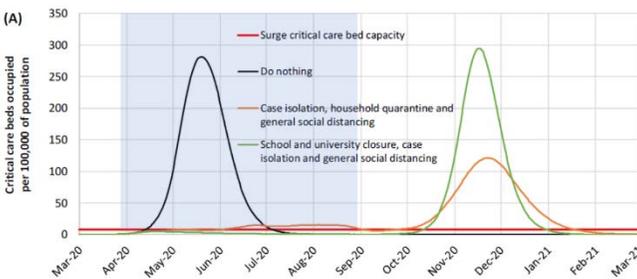
tanto incapaces de transmitir el virus, tendrían el permiso de moverse libremente. Sin embargo, no sólo es demasiado pronto para emitir ese *passe-partout* o pasaporte, sino que también presentaría un enorme desafío logístico: ¿Tendría el pase la necesidad de venir en la forma de un documento nacional de identidad caro? ¿Cómo se controlarían los ciudadanos? ¿Después de cuántos meses y años se revocaría la tarjeta si se demuestra que los niveles de anticuerpos disminuyen con el tiempo (véase el capítulo *Inmunología*). De momento, se podría utilizar un estado serológico positivo SARS-CoV-2 en entornos de atención médica para determinar quién debe estar en estrecho contacto con pacientes confirmados o sospechosos de COVID-19.

## La segunda ola

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

En el futuro inmediato, no habrá vuelta a la “vida antes del COVID-19”. El estudio mencionado por Ferguson ([Ferguson 2020](#)) predice que después de levantar estrictas medidas para obligar a la población a quedarse en casa (medidas de distanciamiento social extremas y cuarentenas en el hogar), la epidemia, sencillamente, ¡repuntaría! (Figura 5)

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



**Figura 5.** Impacto de las intervenciones no farmacéuticas (INF) para reducir la mortalidad por COVID-19 y la demanda de cuidados sanitarios. (Fuente: [Ferguson 2020](#)).

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

## Ciencia

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

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

## References

- Ainslie K et al. (Imperial College COVID-19 Response Team). Report 11: **Evidence of initial success for China exiting COVID-19 social distancing policy after achieving containment**. 24 March 2020. DOI: <https://doi.org/10.25561/77646>
- Anfinrud P, Stadnytskyi V, Bax CE, Bax A. **Visualizing Speech-Generated Oral Fluid Droplets with Laser Light Scattering**. N Engl J Med. 2020 Apr 15. PubMed: <https://pubmed.gov/32294341>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2007800>
- Bae S, Kim MC, Kim JY, et al. **Effectiveness of Surgical and Cotton Masks in Blocking SARS-CoV-2: A Controlled Comparison in 4 Patients**. Ann Intern Med. 2020 Apr 6. pii: 2764367. PubMed: <https://pubmed.gov/32251511> . Full-text: <https://doi.org/10.7326/M20-1342>
- Baggett TP, Keyes H, Sporn N, Gaeta JM. **Prevalence of SARS-CoV-2 Infection in Residents of a Large Homeless Shelter in Boston**. JAMA. 2020 Apr 27. pii: 2765378. PubMed: <https://pubmed.gov/32338732>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6887>
- Banerjee A, Pasea L, Harris S, et al. **Estimating excess 1-year mortality associated with the COVID-19 pandemic according to underlying conditions and age: a population-based cohort study**. Lancet. 2020 May 12. PubMed: <https://pubmed.gov/32405103>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30854-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30854-0) - OurRisk.CoV (online tool): <http://covid19-phenomics.org/PrototypeOurRiskCoV.html>

- Bao L, Deng W, Gao H, et al. **Reinfection could not occur in SARS-CoV-2 infected rhesus macaques.** BioRxiv, 12 March 2020. Full-text: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.03.13.990226v1>
- Böhmer MM, Buchholz U, Corman VM. **Investigation of a COVID-19 outbreak in Germany resulting from a single travel-associated primary case: a case series.** *Lancet Infect Dis* 2020, May 15. Full-text: [https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(20\)30314-5/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(20)30314-5/fulltext)
- Burki T. **Prisons are “in no way equipped” to deal with COVID-19.** *Lancet*. 2020 May 2;395(10234):1411-1412. PubMed: <https://pubmed.gov/32359457>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30984-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30984-3).
- Cai J, Sun W, Huang J, Gamber M, Wu J, He G. **Indirect Virus Transmission in Cluster of COVID-19 Cases, Wenzhou, China, 2020.** *Emerg Infect Dis*. 2020 Mar 12;26(6). PubMed: <https://pubmed.gov/32163030>. Fulltext: <https://doi.org/10.3201/eid2606.200412>
- Cai J, Sun W, Huang J, Gamber M, Wu J, He G. **Indirect Virus Transmission in Cluster of COVID-19 Cases, Wenzhou, China, 2020.** *Emerg Infect Dis*. 2020 Mar 12;26(6). PubMed: <https://pubmed.gov/32163030>. Fulltext: <https://doi.org/10.3201/eid2606.200412>
- Cereda D, Tirani M, Rovida F, et al. **The early phase of the COVID-19 outbreak in Lombardy, Italy.** Preprint. Full-text: <https://arxiv.org/abs/2003.09320>
- Chan JF, Yuan S, Kok KH, et al. **A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster.** *Lancet*. 2020 Feb 15;395(10223):514-523. PubMed: <https://pubmed.gov/31986261>. Fulltext: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30154-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30154-9)
- Chan KH, Yuen KY. **COVID-19 epidemic: disentangling the re-emerging controversy about medical face masks from an epidemiological perspective.** *Int J Epidem* March 31, 2020. dyaa044, full-text: <https://doi.org/10.1093/ije/dyaa044>
- Chang L, Zhao L, Gong H, Wang L, Wang L. **Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 RNA Detected in Blood Donations.** *Emerg Infect Dis*. 2020 Apr 3;26(7). PubMed: <https://pubmed.gov/32243255>. Full-text: <https://doi.org/10.3201/eid2607.200839>
- Chao CYH, Wan MP, Morawska L, et al. **Characterization of expiration air jets and droplet size distributions immediately at the mouth opening.** *J Aerosol Sci*. 2009 Feb;40(2):122-133. PubMed: <https://pubmed.gov/32287373>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.jaerosci.2008.10.003>
- Chen CM, Jyan HW, Chien SC, et al. **Containing COVID-19 Among 627,386 Persons in Contact With the Diamond Princess Cruise Ship Passengers Who Disembarked in Taiwan: Big Data Analytics.** *J Med Internet Res*. 2020 May 5;22(5):e19540. PubMed: <https://pubmed.gov/32353827>. Full-text: <https://doi.org/10.2196/19540>.
- Chen N, Zhou M, Dong X, et al. **Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study.** *Lancet*. 2020 Feb 15;395(10223):507-513. PubMed: <https://pubmed.gov/32007143>. Fulltext: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)
- Cheng HY, Jian SW, Liu DP, Ng TC, Huang WT, Lin HH; Taiwan COVID-19 Outbreak Investigation Team. **Contact Tracing Assessment of COVID-19 Transmission Dynamics in Taiwan and Risk at Different Exposure Periods Before and After Symptom Onset.** *JAMA Intern Med*. 2020 May 1:e202020. PubMed: <https://pubmed.gov/32356867>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.2020>
- Cheng VCC, Wong SC, Chen JHK, et al. **Escalating infection control response to the rapidly evolving epidemiology of the Coronavirus disease 2019 (COVID-19) due to SARS-CoV-2 in Hong Kong.** *Infect Control Hosp Epidemiol* 2020;0: PubMed: <https://pubmed.gov/32131908>. Full-text: <https://doi.org/10.1017/ice.2020.58>
- Chou R, Dana T, Buckley DI. **Epidemiology of and Risk Factors for Coronavirus Infection in Health Care Workers: A Living Rapid Review.** *Ann Int Med* 2020, May 2020. DOI: 10.7326/M20-1632. Full-text: <https://annals.org/aim/fullarticle/2765801/epidemiology-risk-factors-coronavirus-infection-health-care-workers-living-rapid>
- Corman VM, Landt O, Kaiser M, et al. **Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR.** *Euro Surveill*. 2020 Jan;25(3). PubMed: <https://pubmed.gov/31992387>. Full-text: <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.3.2000045>
- Cowling BJ, Ali ST, Ng TWY, et al. **Impact assessment of non-pharmaceutical interventions against coronavirus disease 2019 and influenza in Hong Kong: an observational study.** *Lancet Public Health*. 2020 Apr 17. PubMed: <https://pubmed.gov/32311320>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(20\)30090-6](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(20)30090-6)

- Danis K, Epaulard O, Bénét T, et al. **Cluster of coronavirus disease 2019 (Covid-19) in the French Alps, 2020.** *Clin Infect Dis.* 2020 Apr 11:ciaa424. PubMed: <https://pubmed.gov/32277759>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa424>
- Du Z, Xu X, Wu Y, Wang L, Cowling BJ, Meyers LA. **Serial Interval of COVID-19 among Publicly Reported Confirmed Cases.** *Emerg Infect Dis.* 2020 Mar 19;26(6). PubMed: <https://pubmed.gov/32191173>. Fulltext: <https://doi.org/10.3201/eid2606.200357>
- Dudly JP, Lee NT. **Disparities in Age-Specific Morbidity and Mortality from SARS-CoV-2 in China and the Republic of Korea.** *Clin Inf Dis* 2020, March 31. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa354>
- Fafi-Kremer S, Bruel, T, Madec Y, et al. **Serologic responses to SARS-CoV-2 infection among hospital staff with mild disease in eastern France.** medRxiv, 22 May 2020. Full-text: <https://doi.org/10.1101/2020.05.19.20101832>
- Ferguson et al. (Imperial College COVID-19 Response Team). Report 9: **Impact of non-pharmaceutical interventions (NPIs) to reduce COVID-19 mortality and healthcare demand.** 16 March 2020. DOI: <https://doi.org/10.25561/77482>
- Flaxman S et al. (Imperial College COVID-19 Response Team). Report 13: **Estimating the number of infections and the impact of non-pharmaceutical interventions on COVID-19 in 11 European countries.** 30 March 2020. DOI: <https://doi.org/10.25561/77731>
- Fretheim A. **The role of children in the transmission of SARS-CoV-2 – a rapid review.** Folkehelseinstituttet/ Norwegian Institute of Public Health, 2020. Full-text: <https://www.fhi.no/globalassets/dokumenterfiler/rapporter/2020/the-role-of-children-in-the-transmission-of-sars-cov-2-report-2020.pdf>
- García-Basteiro AL, Chaccour C, Guinovart C, et al. **Monitoring the COVID-19 epidemic in the context of widespread local transmission.** *Lancet Respir Med.* 2020 May;8(5):440-442. PubMed: <https://pubmed.gov/32247325>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30162-4](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30162-4)
- Gedi Visual. **La situazione in Lombardia.** Web site: <https://lab.gedidigital.it/gedi-visual/2020/coronavirus-i-contagi-in-italia/lombardia.php> (accessed 3 June 2020)
- Ghinai I, McPherson TD, Hunter JC, et al. **First known person-to-person transmission of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) in the USA.** *Lancet.* 2020 Apr 4;395(10230):1137-1144. PubMed: <https://pubmed.gov/32178768>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30607-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30607-3)
- Giordano G, Blanchini F, Bruno R, et al. **Modelling the COVID-19 epidemic and implementation of population-wide interventions in Italy.** *Nat Med.* 2020 Apr 22. pii: 10.1038/s41591-020-0883-7. PubMed: <https://pubmed.gov/32322102>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0883-7>
- Giovanetti M, Angeletti S, Benvenuto D, Ciccozzi M. **A doubt of multiple introduction of SARS-CoV-2 in Italy: a preliminary overview.** *J Med Virol.* 2020 Mar 19. PubMed: <https://pubmed.gov/32190908>. Fulltext: <https://doi.org/10.1002/jmv.25773>
- Grasselli G, Pesenti A, Cecconi M. **Critical Care Utilization for the COVID-19 Outbreak in Lombardy, Italy: Early Experience and Forecast During an Emergency Response.** *JAMA.* 2020 Mar 13. PubMed: <https://pubmed.gov/32167538>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4031>
- Guasp M, Laredo C, Urrea X. **Higher solar irradiance is associated with a lower incidence of COVID-19.** *Clin Infect Dis.* 2020 May 19:ciaa575. PubMed: <https://pubmed.gov/32426805>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa575>
- Guo ZD, Wang ZY, Zhang SF, et al. **Aerosol and Surface Distribution of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 in Hospital Wards, Wuhan, China, 2020.** *Emerg Infect Dis.* 2020 Apr 10;26(7). PubMed: <https://pubmed.gov/32275497>. Full-text: <https://doi.org/10.3201/eid2607.200885>
- Haider N, Yavlinsky A, Simons D, et al. **Passengers' destinations from China: low risk of Novel Coronavirus (2019-nCoV) transmission into Africa and South America.** *Epidemiol Infect* 2020;148: PubMed: <https://pubmed.gov/32100667>. Full-text: <https://doi.org/10.1017/S0950268820000424>
- Hellewell J, Abbott S, Gimma A, et al. **Feasibility of controlling COVID-19 outbreaks by isolation of cases and contacts.** *Lancet Glob Health.* 2020 Apr;8(4):e488-e496. PubMed: <https://pubmed.gov/32119825>. Fulltext: [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(20\)30074-7](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(20)30074-7)
- Hijnen D, Marzano AV, Eyerich K, et al. **SARS-CoV-2 Transmission from Presymptomatic Meeting Attendee, Germany.** *Emerg Infect Dis.* 2020 May 11;26(8). PubMed: <https://pubmed.gov/32392125>. Full-text: <https://doi.org/10.3201/eid2608.201235>

- Honigsbaum M. **Revisiting the 1957 and 1968 influenza pandemics.** Lancet 25 May 2020. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31201-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31201-0)
- ISS. **Impatto dell'epidemia covid-19 sulla mortalità totale della popolazione residente primo trimestre 2020.** Full-text (Italian): [https://www.istat.it/it/files//2020/05/Rapporto\\_Istat\\_ISS.pdf](https://www.istat.it/it/files//2020/05/Rapporto_Istat_ISS.pdf) (accessed 25 May 2020)
- James A, Eagle L, Phillips C. **High COVID-19 Attack Rate Among Attendees at Events at a Church — Arkansas, March 2020.** MMWR 2020, May 19. Full-text: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6920e2>
- Jia JS, Lu X, Yuan Y, et al. **Population flow drives spatio-temporal distribution of COVID-19 in China.** Nature 2020. Full-text: <https://www.nature.com/articles/s41586-020-2284-y#citeas>
- Jones TC, Mühlemann B, Veith T: **An analysis of SARS-CoV-2 viral load by patient age.** Preprint 2020. [https://zoonosen.charite.de/fileadmin/user\\_upload/microsites/m\\_cc05/virologie-ccm/dateien\\_upload/Weitere\\_Dateien/analysis-of-SARS-CoV-2-viral-load-by-patient-age.pdf](https://zoonosen.charite.de/fileadmin/user_upload/microsites/m_cc05/virologie-ccm/dateien_upload/Weitere_Dateien/analysis-of-SARS-CoV-2-viral-load-by-patient-age.pdf) (accessed 25 May 2020).
- Kam KQ, Yung CF, Cui L, et al. **A Well Infant with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) with High Viral Load.** Clin Infect Dis 2020;0: PubMed: <https://pubmed.gov/32112082>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa201>
- Kamps BS, Hoffmann C, et al. **SARS Reference.** Flying Publisher 2003. <http://www.SARSReference.com> (accessed 20 May 2020).
- Klompas M, Morris CA, Sinclair J, Pearson M, Shenoy ES. **Universal Masking in Hospitals in the Covid-19 Era.** N Engl J Med. 2020 Apr 1. PubMed: <https://pubmed.gov/32237672>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMp2006372>
- Kofler N, Baylis F. **Ten reasons why immunity passports are a bad idea.** Nature 2020, 581, 379-381. Full-text: <https://doi.org/10.1038/d41586-020-01451-0>
- Kwon SY, Kim EJ, Jung YS, Jang JS, Cho NS. **Post-donation COVID-19 identification in blood donors.** Vox Sang. 2020 Apr 2. PubMed: <https://pubmed.gov/32240537>. Full-text: <https://doi.org/10.1111/vox.12925>
- Lai X, Wang M, Qin C, et al. **Coronavirus Disease 2019 (COVID-2019) Infection Among Health Care Workers and Implications for Prevention Measures in a Tertiary Hospital in Wuhan, China.** JAMA Netw Open May 21, 2020;3(5):e209666. Full-text: <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2766227>
- Lau H, Khosrawipour V, Kocbach P, et al. **The positive impact of lockdown in Wuhan on containing the COVID-19 outbreak in China.** J Travel Med. 2020 Mar 17. pii: 5808003. PubMed: <https://pubmed.gov/32181488>. Fulltext: <https://doi.org/10.1093/jtm/taaa037>
- Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, et al. **The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application.** Ann Intern Med 2020: PubMed: <https://pubmed.gov/32150748>. Full-text: <https://doi.org/10.7326/M20-0504>
- Le Monde 200506. **La France et les épidémies : 2011-2017, la mécanique du délitement.** Le Monde, 6 May 2020. Full-text : [https://www.lemonde.fr/sante/article/2020/05/06/la-france-et-les-epidemies-2011-2017-la-mecanique-du-delitement\\_6038873\\_1651302.html](https://www.lemonde.fr/sante/article/2020/05/06/la-france-et-les-epidemies-2011-2017-la-mecanique-du-delitement_6038873_1651302.html) (accessed 25 May 2020)
- Le Quéré C, Jackson RB, Jones MW et al. **Temporary reduction in daily global CO2 emissions during the COVID-19 forced confinement.** Nat Clim Chang 2020. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41558-020-0797-x>
- Leung NH, Chu Dk, Shiu EY. **Respiratory virus shedding in exhaled breath and efficacy of face masks.** Nature Med 2020, April 3. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0843-2>
- Li Q, Guan X, Wu P, et al. **Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia.** N Engl J Med 2020: PubMed: <https://pubmed.gov/31995857>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001316>
- Liu JY, Chen TJ, Hwang SJ. **Analysis of Imported Cases of COVID-19 in Taiwan: A Nationwide Study.** Int J Environ Res Public Health. 2020 May 9;17(9):E3311. PubMed: <https://pubmed.gov/32397515>. Full-text: <https://doi.org/10.3390/ijerph17093311>.
- Lu J, Gu J, Li K, et al. **COVID-19 Outbreak Associated with Air Conditioning in Restaurant, Guangzhou, China, 2020.** Emerg Infect Dis. 2020 Apr 2;26(7). PubMed: <https://pubmed.gov/32240078>. Full-text: <https://doi.org/10.3201/eid2607.200764>
- Luo C, Yao L, Zhang L, et al. **Possible Transmission of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) in a Public Bath Center in Huai'an, Jiangsu Province, China.** JAMA Netw Open.

- 2020 Mar 2;3(3):e204583. PubMed: <https://pubmed.gov/32227177>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.4583>
- McMichael TM, Currie DW, Clark S, et al. **Epidemiology of Covid-19 in a Long-Term Care Facility in King County, Washington.** N Engl J Med 28 March 2020. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2005412>.
- Mosites E, Parker EM, Clarke KE, et al. **Assessment of SARS-CoV-2 Infection Prevalence in Homeless Shelters — Four U.S. Cities, March 27–April 15, 2020.** MMWR, Early Release / April 22, 2020 / 69. Full-text: [https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6917e1.htm?s\\_cid=mm6917e1\\_w](https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6917e1.htm?s_cid=mm6917e1_w)
- Nacoti M et al. **At the Epicenter of the Covid-19 Pandemic and Humanitarian Crises in Italy: Changing Perspectives on Preparation and Mitigation.** NEJM Catalyst Innovations in Care Delivery. 21 March 2020. Full-text: <https://catalyst.nejm.org/doi/full/10.1056/CAT.20.0080>
- Nie X, Fan L, Mu G, et al. **Epidemiological characteristics and incubation period of 7,015 confirmed cases with Coronavirus Disease 2019 outside Hubei Province in China.** J Infect Dis. 2020 Apr 27:jiaa211. PubMed: <https://pubmed.gov/32339231>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa211>
- Nishiura H, Linton NM, Akhmetzhanov AR. **Serial interval of novel coronavirus (COVID-19) infections.** Int J Infect Dis 2020;0: PubMed: <https://pubmed.gov/32145466>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.02.060>
- Nordling L. **Study tells ‘remarkable story’ about COVID-19’s deadly rampage through a South African hospital.** May 25, 2020. Full-text: <https://www.sciencemag.org/news/2020/05/study-tells-remarkable-story-about-covid-19-s-deadly-rampage-through-south-african>
- Normile D. **‘Suppress and lift’: Hong Kong and Singapore say they have a coronavirus strategy that works.** Science Mag Apr 13, 2020. Full-text <https://www.sciencemag.org/news/2020/04/suppress-and-lift-hong-kong-and-singapore-say-they-have-coronavirus-strategy-works>
- Normile D. **As normalcy returns, can China keep COVID-19 at bay?** Science. 2020 Apr 3;368(6486):18-19. PubMed: <https://pubmed.gov/32241931>. Full-text: <https://doi.org/10.1126/science.368.6486.18>
- Nussbaumer-Streit B, Mayr V, Dobrescu AI, et al. **Quarantine alone or in combination with other public health measures to control COVID-19: a rapid review.** Cochrane Database Syst Rev. 2020 Apr 8;4:CD013574. PubMed: <https://pubmed.gov/32267544>. Full-text: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013574>
- Okba NMA, Muller MA, Li W, et al. **Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2-Specific Antibody Responses in Coronavirus Disease 2019 Patients.** Emerg Infect Dis. 2020 Apr 8;26(7). PubMed: <https://pubmed.gov/32267220>. Full-text: <https://doi.org/10.3201/eid2607.200841>
- Oliver N, Lepri B, Sterely H. **Mobile phone data for informing public health actions across the COVID-19 pandemic life cycle.** Science Advances 27 Apr 2020. Full-Text: <https://advances.sciencemag.org/content/early/2020/04/27/sciadv.abc0764>
- Persad G, Emanuel EJ. **The Ethics of COVID-19 Immunity-Based Licenses (“Immunity Passports”).** JAMA. Published online May 6, 2020. Full-text: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2765836>
- Peto J, Alwan NA, Godfrey KM, et al. **Universal weekly testing as the UK COVID-19 lockdown exit strategy.** Lancet. 2020 Apr 20. pii: S0140-6736(20)30936-3. PubMed: <https://pubmed.gov/32325027>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30936-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30936-3)
- Ran L, Chen X, Wang Y, Wu W, Zhang L, Tan X. **Risk Factors of Healthcare Workers with Corona Virus Disease 2019: A Retrospective Cohort Study in a Designated Hospital of Wuhan in China.** Clin Infect Dis. 2020 Mar 17. pii: 5808788. PubMed: <https://pubmed.gov/32179890>. Fulltext: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa287>
- Randolph HE, Barreiro LB. **Herd Immunity: Understanding COVID-19.** Immunity. 2020 May 19;52(5):737-741. PubMed: <https://pubmed.gov/32433946>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.04.012>
- Rocklov J, Sjodin H, Wilder-Smith A. **COVID-19 outbreak on the Diamond Princess cruise ship: estimating the epidemic potential and effectiveness of public health countermeasures.** J Travel Med 2020;0: PubMed: <https://pubmed.gov/32109273>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/jtm/taaa030>
- Rothe C, Schunk M, Sothmann P, et al. **Transmission of 2019-nCoV Infection from an Asymptomatic Contact in Germany.** N Engl J Med 2020;382:970-971. <https://pubmed.gov/32003551>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2001468>

- Schwartz J, King CC, Yen MY. **Protecting Health Care Workers during the COVID-19 Coronavirus Outbreak -Lessons from Taiwan's SARS response.** Clin Infect Dis. 2020 Mar 12:ciaa255. PubMed: <https://pubmed.gov/32166318>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa255>
- Salje J, Kiem CT, Lefrancq N, et al. **Estimating the burden of SARS-CoV-2 in France.** Science. 13 May 2020. Full-text: <https://doi.org/10.1126/science.abc3517>
- Scott SE, Zabel K, Collins J, et al. **First Mildly Ill, Non-Hospitalized Case of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Without Viral Transmission in the United States - Maricopa County, Arizona, 2020.** Clin Infect Dis. 2020 Apr 2. PubMed: <https://pubmed.gov/32240285>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa374>
- Sood N, Simon P, Ebner P, et al. **Seroprevalence of SARS-CoV-2-Specific Antibodies Among Adults in Los Angeles County, California, on April 10-11, 2020.** JAMA. Published online May 18, 2020. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.8279>
- Stafford N. **Covid-19: Why Germany's case fatality rate seems so low.** BMJ. 2020 Apr 7;369:m1395. PubMed: <https://pubmed.gov/32265194>. Full-text: <https://doi.org/10.1136/bmj.m1395>
- Tang A, Tong ZD, Wang HL, et al. **Detection of Novel Coronavirus by RT-PCR in Stool Specimen from Asymptomatic Child, China.** Emerg Infect Dis. 2020 Jun 17;26(6). PubMed: <https://pubmed.gov/32150527>. Fulltext: <https://doi.org/10.3201/eid2606.200301>
- Tang B, Bragazzi NL, Li Q, Tang S, Xiao Y, Wu J. **An updated estimation of the risk of transmission of the novel coronavirus (2019-nCov).** Infect Dis Model 2020;5:248-255. PubMed: <https://pubmed.gov/32099934>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.idm.2020.02.001>
- The Lancet. **Reviving the US CDC.** Lancet. 2020 May 16;395(10236):1521. PubMed: <https://pubmed.gov/32416772>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31140-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31140-5).
- Tian H, Liu Y, Li Y, et al. **An investigation of transmission control measures during the first 50 days of the COVID-19 epidemic in China.** Science. 2020 Mar 31. pii: science.abb6105. PubMed: <https://pubmed.gov/32234804>. Full-text: <https://doi.org/10.1126/science.abb6105>
- Tian H, Liu Y, Li Y, et al. **An investigation of transmission control measures during the first 50 days of the COVID-19 epidemic in China.** Science. 2020 May 8;368(6491):638-642. PubMed: <https://pubmed.gov/32234804>. Full-text: <https://doi.org/10.1126/science.abb6105>
- van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, et al. **Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1.** N Engl J Med. 2020 Mar 17. PubMed: <https://pubmed.gov/32182409>. Fulltext: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2004973>
- Walker P et al. (Imperial College COVID-19 Response Team). Report 12: **The global impact of COVID-19 and strategies for mitigation and suppression.** 26 March 2020. DOI: <https://doi.org/10.25561/77735>
- Wallace M, Hagan L, Curran KG, et al. **COVID-19 in Correctional and Detention Facilities - United States, February-April 2020.** MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020 May 15;69(19):587-590. PubMed: <https://pubmed.gov/32407300>. Full-text: <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6919e1>.
- Wang J, Tang, K, Feng K, Lv W. **High Temperature and High Humidity Reduce the Transmission of COVID-19** (March 9, 2020). Available at SSRN: <https://ssrn.com/PubMed=3551767> or <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3551767>
- Weiss SR. **Forty years with coronaviruses.** J Exp Med. 2020 May 4;217(5). pii: 151597. PubMed: <https://pubmed.gov/32232339>. Full-text: <https://doi.org/10.1084/jem.20200537>
- Weitz JS, Beckett SJ, Coenen AR, et al. **Modeling shield immunity to reduce COVID-19 epidemic spread.** Nature Medicine 2020, 07 May. Full-text: <https://www.nature.com/articles/s41591-020-0895-3>
- Wells CR, Sah P, Moghadas SM, et al. **Impact of international travel and border control measures on the global spread of the novel 2019 coronavirus outbreak.** Proc Natl Acad Sci U S A. 2020 Mar 13. pii: 2002616117. PubMed: <https://pubmed.gov/32170017>. Full-text: <https://doi.org/10.1073/pnas.2002616117>
- Wells CR, Stearns JK, Lutumba P, Galvani AP. **COVID-19 on the African continent.** Lancet Infect Dis May 06, 2020. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30374-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30374-1)
- Wenham C, Smith J, Morgan R. **COVID-19: the gendered impacts of the outbreak.** Lancet. 2020 Mar 14;395(10227):846-848. PubMed: <https://pubmed.gov/32151325>. Fulltext: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30526-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30526-2)
- WHO 200315. **Preparedness, prevention and control of COVID-19 in prisons and other places of detention,** 15 March 2020, interim guidance <http://www.euro.who.int/en/health-topics/health-determinants/prisons-and-health/publications/2020/preparedness,-prevention-and-control-of-covid-19-in-prisons-and-other-places-of-detention,-15-march-2020>

- WHO 200424. **“Immunity passports” in the context of COVID-19.** Scientific Brief, 24 April 2020. Full-text: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/immunity-passports-in-the-context-of-covid-19> (accessed 25 May 2020).
- WHO. **Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19).** [https://www.who.int/publications-detail/report-of-the-who-china-joint-mission-on-coronavirus-disease-2019-\(covid-19\)](https://www.who.int/publications-detail/report-of-the-who-china-joint-mission-on-coronavirus-disease-2019-(covid-19))
- WMHC. **Wuhan Municipal Health and Health Commission’s briefing on the current pneumonia epidemic situation in our city** (31 December 2019). <http://wjw.wuhan.gov.cn/front/web/showDetail/2019123108989>. Accessed 25 March 2020.
- Wolfel R, Corman VM, Guggemos W, et al. **Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019.** *Nature*. 2020 Apr 1. pii: 10.1038/s41586-020-2196-x. PubMed: <https://pubmed.gov/32235945>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2196-x>
- Wu X, Fu B, Chen L, Feng Y. **Serological tests facilitate identification of asymptomatic SARS-CoV-2 infection in Wuhan, China.** *J Med Virol*. 2020 Apr 20. PubMed: <https://pubmed.gov/32311142>. Full-text: <https://doi.org/10.1002/jmv.25904>
- Wu Z, McGoogan JM. **Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention.** *JAMA*. 2020 Feb 24. pii: 2762130. PubMed: <https://pubmed.gov/32091533>. Fulltext: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>
- Ye G, Pan Z, Pan Y, et al. **Clinical characteristics of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 reactivation.** *J Infect*. 2020 May;80(5):e14-e17. PubMed: <https://pubmed.gov/32171867>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.001>
- Young BE, Ong SWX, Kalimuddin S, et al. **Epidemiologic Features and Clinical Course of Patients Infected With SARS-CoV-2 in Singapore.** *JAMA*. 2020 Mar 3. pii: 2762688. PubMed: <https://pubmed.gov/32125362>. Fulltext: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.3204>
- Zhang W, Du RH, Li B, et al. **Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: implication of multiple shedding routes.** *Emerg Microbes Infect*. 2020 Feb 17;9(1):386-389. PubMed: <https://pubmed.gov/32065057>. Full-text: <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1729071>
- Zhao S, Lin Q, Ran J, et al. **Preliminary estimation of the basic reproduction number of novel coronavirus (2019-nCoV) in China, from 2019 to 2020: A data-driven analysis in the early phase of the outbreak.** *Int J Infect Dis* 2020;92:214-217. doi: 10.1016/j.ijid.2020.01.050. Epub 2020 PubMed: <https://pubmed.gov/32007643>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.01.050>
- Zhong P, Guo S, Chen T. **Correlation between travellers departing from Wuhan before the Spring Festival and subsequent spread of COVID-19 to all provinces in China.** *J Travel Med*. 2020 Mar 17. pii: 5808004. PubMed: <https://pubmed.gov/32181483>. Fulltext: <https://doi.org/10.1093/jtm/taaa036>
- Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. **A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin.** *Nature*. 2020 Mar;579(7798):270-273. PubMed: <https://pubmed.gov/32015507>. Fulltext: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>



### 3. Prevención

En la 5ª edición de COVID Reference de [Stefano Lazzari](#), se presentará un debate exhaustivo sobre la prevención del SARS-CoV-2. Mientras tanto, aquí tiene este simple esquema con temas clave y referencias. En la actualidad, sobre la base de la comprensión actual de la transmisión SARS-COV-2 presentada en el capítulo 2, se pueden considerar varias medidas de prevención a nivel personal, institucional, comunitario y social:

1. Medidas de prevención a nivel personal frente a la infección
  - Promover la higiene de manos (lavado o desinfección).
  - Practicar una buena higiene respiratoria y “etiqueta de tos” (cómo aprender a toser adecuadamente).
  - Uso de mascarillas.
  - Distanciamiento físico y social y evitar espacios abarrotados.
  - Hablar con tono bajo, no gritar ni cantar.
  - Fortalecer la salud general personal y la inmunidad.
  - Higiene de hogar.
  - Autoconfinamiento en casa.
  - Usar quimioprofilaxis (aún no disponible).
2. Medidas preventivas a nivel comunitario y social
  - Mascarillas obligatorias.
  - Prohibir las reuniones multitudinarias (eventos deportivos, discotecas, bares llenos de gente, celebraciones religiosas, etc.).
  - Confinamiento local y nacional.
  - Prohibiciones de viaje / cierre de fronteras.
  - Pruebas generalizadas, seguimiento intensivo de contactos (con o sin aplicaciones para teléfonos inteligentes).
  - Cuarentena y aislamiento de casos sospechosos o confirmados.
  - Higiene ambiental y desinfección.
  - Vacunar contra la gripe estacional y para COVID-19 (aún no disponible).
3. Medidas preventivas a nivel institucional
  - Hospitales.
  - Instalaciones de enfermería.
  - Instituciones de cuidados a largo plazo.
  - Lugares de trabajo.
  - Escuelas.
  - Cárceles.
  - Refugios para personas sin hogar.

## Prevención a nivel personal

### Buena higiene respiratoria y “etiqueta de tos”

- Chavis S, Ganesh N. **Respiratory Hygiene and Cough Etiquette.** *Infection Control in the Dental Office.* 2019;91-103. Published 2019 Nov 18. Full-text: [https://doi.org/10.1007/978-3-030-30085-2\\_7](https://doi.org/10.1007/978-3-030-30085-2_7)

### Higiene de manos

- Kratzel A, Todt D, V'kovski P, et al. **Inactivation of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 by WHO-Recommended Hand Rub Formulations and Alcohols.** *Emerg Infect Dis.* 2020 Apr 13;26(7). PubMed: <https://pubmed.gov/32284092> Full-text: <https://doi.org/10.3201/eid2607.200915>
- **WHO Interim recommendations on obligatory hand hygiene against transmission of COVID-19.** 1 April 2020
- **Guide to Local Production: WHO-recommended Handrub Formulations.** WHO 2020.

### Mascarillas

- Chu DK, Akl EA, Duda S, Solo K, Yaacoub S, Schünemann HJ. **COVID-19 Systematic Urgent Review Group Effort (SURGE) study authors.** Physical distancing, face masks, and eye protection to prevent person-to-person transmission of SARS-CoV-2 and COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2020 Jun 1. PubMed: <https://pubmed.gov/32497510>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31142-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31142-9)
- Meselson M. **Droplets and Aerosols in the Transmission of SARS-CoV-2.** *N Engl J Med.* 2020 May 21;382(21):2063. PubMed: <https://pubmed.gov/32294374>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2009324>
- Prather KA, Wang CC, Schooley RT. **Reducing transmission of SARS-CoV-2.** *Science.* 2020 May 27; eabc6197. PubMed: <https://pubmed.gov/32461212>. Full-text: <https://doi.org/10.1126/science.abc6197>
- Chan JF, Yuan S, Zhang AJ, et al. **Surgical mask partition reduces the risk of non-contact transmission in a golden Syrian hamster model for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19).** *Clin Infect Dis.* 2020 May 30:ciaa644. PubMed: <https://pubmed.gov/32472679>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa644>
- **WHO Advice on the use of masks in the context of COVID-19.** Interim guidance, 5 June 2020

## Practicar distanciamiento físico y social y evitar espacios abarrotados

- Zhang J, Litvinova M, Liang Y, et al. **Changes in contact patterns shape the dynamics of the COVID-19 outbreak in China.** Science. 2020 Apr 29. PubMed: <https://pubmed.gov/32350060>. Full-text: <https://doi.org/10.1126/science.abb8001>
- Kissler SM, Tedijanto C, Goldstein E, Grad YH, Lipsitch M. **Projecting the transmission dynamics of SARS-CoV-2 through the postpandemic period.** Science. 2020 May 22;368(6493):860-868. PubMed: <https://pubmed.gov/32291278>. Full-text: <https://doi.org/10.1126/science.abb5793>

## ¡Hablar en voz baja, no gritar (o cantar)!

- Asadi S, Wexler AS, Cappa CD, Barreda S, Bouvier NM, Ristenpart WD. **Aerosol emission and superemission during human speech increase with voice loudness.** Sci Rep. 2019 Feb 20;9(1):2348. PubMed: <https://pubmed.gov/30787335>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-38808-z>

## Higiene de hogar

- Radhika Gharpure; Candis M. Hunter; Amy H. Schnall; Catherine E. Barrett; Amy E. Kirby; Jason Kunz; Kirsten Berling; Jeffrey W. Mercante; Jennifer L. Murphy; Amanda G. Garcia-Williams. **Knowledge and Practices Regarding Safe Household Cleaning and Disinfection for COVID-19 Prevention — United States,** MMWR Morb Mortal Wkly Rep. May 2020 Early Release, June 5, 2020/9. Full-text: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6923e2.htm>
- Chang A, Schnall AH, Law R, et al. **Cleaning and Disinfectant Chemical Exposures and Temporal Associations with COVID-19 - National Poison Data System, United States, January 1, 2020-March 31, 2020.** MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020 Apr 24;69(16):496-498. PubMed: <https://pubmed.gov/32324720>. Full-text: <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6916e1>
- Chin AWH, Chu JTS, Perera MRA, et al. **Stability of SARS-CoV-2 in different environmental conditions.** Lancet 2020: April 02, 2020. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(20\)30003-3](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(20)30003-3)

## Quimioprofilaxis

La profilaxis post-exposición (PEP) con medicamentos antivirales después de la exposición documentada puede reducir el riesgo de infección. En el futuro, SARS-CoV-2-PEP podría utilizarse para reducir el desprendimiento viral en casos sospechosos y como tratamiento profiláctico de los contactos.

## Prevención a nivel comunitario y social

### Mascarillas obligatorias

- **Recommendation Regarding the Use of Cloth Face Coverings, Especially in Areas of Significant Community-Based Transmission**, US CDC 2020
- **WHO Advice on the use of masks in the context of COVID-19**, Interim guidance, 5 June 2020
- **European Centre for Disease Prevention and Control. Using face masks in the community**. Stockholm: ECDC 2020

### Prohibición de reuniones masivas

- McCloskey B, Zumla A, Ippolito G, et al. **Mass gathering events and reducing further global spread of COVID-19: a political and public health dilemma**. Lancet. 2020 Apr 4;395(10230):1096-1099. PubMed: <https://pubmed.gov/32203693>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30681-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30681-4)
- Ebrahim SH, Memish ZA. **COVID-19 - the role of mass gatherings**. Travel Med Infect Dis. 2020 Mar-Apr;34:101617. PubMed: <https://pubmed.gov/32165283>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101617>

### Confinamiento local y nacional

- Cowling BJ, Ali ST, Ng TWY, et al. **Impact assessment of non-pharmaceutical interventions against coronavirus disease 2019 and influenza in Hong Kong: an observational study**. Lancet Public Health. 2020 May;5(5):e279-e288. PubMed: <https://pubmed.gov/32311320>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(20\)30090-6](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(20)30090-6)

### Prohibición de viajes/cierre de fronteras

- **#COVID19 Government Measures Dataset**, ACAPS, 2020
- **Updated WHO recommendations for international traffic in relation to COVID-19 outbreak**, WHO 29 February 2020
- Habibi R, Burci GL, de Campos TC, et al. **Do not violate the International Health Regulations during the COVID-19 outbreak**. Lancet. 2020 Feb 29;395(10225):664-666. PubMed: <https://pubmed.gov/32061311>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30373-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30373-1)
- Devi S. **Travel restrictions hampering COVID-19 response**. Lancet. 2020 Apr 25;395(10233):1331-1332. PubMed: <https://pubmed.gov/32334692>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30967-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30967-3)

- Mateus AL, Otete HE, Beck CR, Dolan GP, Nguyen-Van-Tam JS. **Effectiveness of travel restrictions in the rapid containment of human influenza: a systematic review.** Bull World Health Organ. 2014 Dec 1;92(12):868-880D. PubMed: <https://pubmed.gov/25552771>. Full-text: <https://doi.org/10.2471/BLT.14.135590>

Hacer pruebas. Tratar. Rastreo.

- **Contact tracing for COVID-19: current evidence, options for scale-up and an assessment of resources needed.** ECDC, April 2020
- **Contact tracing in the context of COVID-19: Interim guidance,** WHO 10 May 2020
- Steinbrook R. **Contact Tracing, Testing, and Control of COVID-19-Learning From Taiwan.** JAMA Intern Med. 2020 May 1. PubMed: <https://pubmed.gov/32356871>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.2072>
- Cheng HY, Jian SW, Liu DP, Ng TC, Huang WT, Lin HH; Taiwan COVID-19 Outbreak Investigation Team. **Contact Tracing Assessment of COVID-19 Transmission Dynamics in Taiwan and Risk at Different Exposure Periods Before and After Symptom Onset.** JAMA Intern Med. 2020 May 1:e202020. PubMed: <https://pubmed.gov/32356867>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.2020>
- Salathé M, Althaus CL, Neher R, et al. **COVID-19 epidemic in Switzerland: on the importance of testing, contact tracing and isolation.** Swiss Med Wkly. 2020 Mar 19;150:w20225. PubMed: <https://pubmed.gov/32191813>. Full-text: <https://doi.org/10.4414/smw.2020.20225>. eCollection 2020 Mar 9

Aplicaciones de rastreo

- Jia JS, Lu X, Yuan Y, Xu G, Jia J, Christakis NA. **Population flow drives spatio-temporal distribution of COVID-19 in China.** Nature. 2020 Apr 29. PubMed: <https://pubmed.gov/32349120>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2284-y>
- Oliver N, Lepri B, Sterly H, et al. **Mobile phone data for informing public health actions across the COVID-19 pandemic life cycle** By. ScienceAdvances 5 June. Full-text: <https://advances.sciencemag.org/content/6/23/eabc0764>
- Ferretti L, Wymant C, Kendall M, et al. **Quantifying SARS-CoV-2 transmission suggests epidemic control with digital contact tracing.** Science. 2020 May 8;368(6491). PubMed: <https://pubmed.gov/32234805>. Full-text: <https://doi.org/10.1126/science.abb6936>

## Cuarentena y asilamiento de casos sospechosos o confirmados

- Little P, Read RC, Amlôt R, et al. **Reducing risks from coronavirus transmission in the home—the role of viral load.** BMJ. 2020 May 6. PubMed: <https://pubmed.gov/32376669>. Full-text: <https://doi.org/10.1136/bmj.m1728>
- Bi Q, Wu Y, Mei S, et al. **Epidemiology and transmission of COVID-19 in 391 cases and 1286 of their close contacts in Shenzhen, China: a retrospective cohort study.** Lancet Infect Dis. 2020 Apr 27:S1473-3099(20)30287-5. PubMed: <https://pubmed.gov/32353347>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30287-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30287-5)
- Wu J, Huang Y, Tu C, et al. **Household Transmission of SARS-CoV-2, Zhuhai, China, 2020.** Clin Infect Dis. 2020 May 11. PubMed: <https://pubmed.gov/32392331>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa557>

## Higiene ambiental y desinfección

- **Cleaning and disinfection of environmental surfaces in the context of COVID-19,** WHO 16 May 2020
- Kampf G, Todt D, Pfaender S, Steinmann E. **Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agents.** J Hosp Infect. 2020 Mar;104(3):246-251. PubMed: <https://pubmed.gov/32035997>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2020.01.022>
- **Disinfection of environments in healthcare and non-healthcare settings potentially contaminated with SARS-CoV-2.** ECDC, March 2020

## Vacuna contra la gripe estacional y para COVID-19 (aún no disponible)

- Arokiaraj MC. **Correlation of Influenza Vaccination and the COVID-19 Severity** (April 10, 2020). Full-text at SSRN: <https://ssrn.com/abstract=3572814> or <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3572814>
- Mendelson M. **Could enhanced influenza and pneumococcal vaccination programs help limit the potential damage from SARS-CoV-2 to fragile health systems of southern hemisphere countries this winter?** Int J Infect Dis. 2020 May;94:32-33. PubMed: <https://pubmed.gov/32194236>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.030>
- Singer BD. **COVID-19 and the next influenza season.** Science Advances 29 May 2020. Full-text: <https://doi.org/10.1126/sciadv.abd0086>

## Prevencción a nivel institucional

### Hospitales y otros entornos de atención sanitaria

- Chen N, Zhou M, Dong X, et al. **Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study.** Lancet. 2020 Feb 15;395(10223):507-513. PubMed: <https://pubmed.gov/32007143>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)
- **Infection prevention and control and preparedness for COVID-19 in healthcare settings.** ECDC Second update – 31 March 2020
- **US CDC Interim Infection Prevention and Control Recommendations for Patients with Suspected or Confirmed Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Healthcare Settings (Update May 18, 2020)**
- Hoe Gan W, Wah Lim J, Koh D. **Preventing intra-hospital infection and transmission of COVID-19 in healthcare workers.** Saf Health Work. 2020 Mar 24. PubMed: <https://pubmed.gov/32292622>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.shaw.2020.03.001>
- Ghinai I, McPherson TD, Hunter JC, et al. **First known person-to-person transmission of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) in the USA.** Lancet. 2020 Apr 4;395(10230):1137-1144. PubMed: <https://pubmed.gov/32178768>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30607-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30607-3)

### Instalaciones de enfermería

- Gandhi M, Yokoe DS, Havlir DV. **Asymptomatic Transmission, the Achilles' Heel of Current Strategies to Control Covid-19.** N Engl J Med. 2020 May 28;382(22):2158-2160. PubMed: <https://pubmed.gov/32329972>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMe2009758>

### Instituciones de cuidados a largo plazo

- Yen MY, Schwartz J, King CC, Lee CM, Hsueh PR; **Society of Taiwan Prevention and Control. Recommendations for protecting against and mitigating the COVID-19 pandemic in long-term care facilities.** J Microbiol Immunol Infect. 2020 Apr 10;53(3):447-53. PubMed: <https://pubmed.gov/32303480>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.04.003>

- Lai CC, Wang JH, Ko WC, et al. **COVID-19 in long-term care facilities: An upcoming threat that cannot be ignored.** J Microbiol Immunol Infect. 2020 Apr 13;53(3):444-6. PubMed: <https://pubmed.gov/32303483>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.04.008>

### Lugares de trabajo

- **Prevention and Mitigation of COVID-19 at Work ACTION CHECKLIST,** International Labor Organization 16 April 2020
- **Guidance on Preparing Workplaces for COVID-19,** US CDC and OSHA 3990-03 2020.

### Escuelas

- UK Department of Education **Guidance Actions for schools during the coronavirus outbreak** Updated 3 June 2020
- Cao Q, Chen YC, Chen CL, Chiu CH. **SARS-CoV-2 infection in children: Transmission dynamics and clinical characteristics.** J Formos Med Assoc. 2020 Mar;119(3):670-673. PubMed: <https://pubmed.gov/32139299>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2020.02.009>
- Lee B, Raszka WV Jr. **COVID-19 Transmission and Children: The Child is Not to Blame.** Pediatrics. 2020 May 26:e2020004879. PubMed: <https://pubmed.gov/32457212>. Full-text: <https://doi.org/10.1542/peds.2020-004879>
- Ludvigsson JF. **Children are unlikely to be the main drivers of the COVID-19 pandemic - a systematic review.** Acta Paediatr. 2020 May 19. PubMed: <https://pubmed.gov/32430964>. Full-text: <https://doi.org/10.1111/apa.15371>

### Prisiones

- Yang H, Thompson JR. **Fighting covid-19 outbreaks in prisons.** BMJ. 2020 Apr 2;369:m1362. PubMed: <https://pubmed.gov/32241756>. Full-text: <https://doi.org/10.1136/bmj.m1362>
- Burki T. **Prisons are “in no way equipped” to deal with COVID-19.** Lancet. 2020 May 2;395(10234):1411-1412. PubMed: <https://pubmed.gov/32359457>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30984-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30984-3)
- Barnert E, Ahalt C, Williams B. **Prisons: Amplifiers of the COVID-19 Pandemic Hiding in Plain Sight.** Am J Public Health. 2020 May 14:e1-e3. PubMed: <https://pubmed.gov/32407126>. Full-text: <https://doi.org/10.2105/AJPH.2020.305713>

## Refugios para personas sin hogar

- Tsai J, Wilson M. **COVID-19: a potential public health problem for homeless populations.** Lancet Public Health. 2020 Apr;5(4):e186-e187. PubMed: <https://pubmed.gov/32171054>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(20\)30053-0](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(20)30053-0)
- Wood LJ, Davies AP, Khan Z. **COVID-19 precautions: easier said than done when patients are homeless.** Med J Aust. 2020 May;212(8):384-384.e1. PubMed: <https://pubmed.gov/32266965>. Full-text: <https://doi.org/10.5694/mja2.50571>
- Barbieri A. **CoViD-19 in Italy: homeless population needs protection.** Recenti Prog Med. 2020 May;111(5):295-296. PubMed: <https://pubmed.gov/32448878>. Full-text: <https://doi.org/10.1701/3366.33409>



## 4. Virología

*El siguiente texto no ha sido actualizado de la 3.<sup>a</sup> a la 4.<sup>a</sup> edición. Para los detalles, puede consultar la edición en inglés en <https://www.CovidReference.com/virology>.*

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

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

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

### Taxonomía

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

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

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

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

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

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

## Origen y huéspedes

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

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

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

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

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

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

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

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

## Estabilidad y transmisión del virus

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

Se vio que el SARS-CoV-2 era muy estable a 4 °C (casi sin reducción en el día 14), pero sensible al calor (70°C: inactivación 5 min, 56°: 30 min, 37°: 2 días). También depende de la superficie: ningún virus infeccioso podría recuperarse del papel impreso ni del clínex después de 3 horas, de la madera tratada y la tela en el día 2, del vidrio y billetes en el día 4 y del acero inoxidable y plástico en el día 7. Sorprendentemente, un nivel detectable de virus infecciosos (<0.1% del inóculo

original) todavía estaba presente en la capa más externa de una mascarilla quirúrgica en el día 7.

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

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

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

Este estudio de Hong Kong (realizado 2013-16) cuantificó el virus en gotas respiratorias y aerosoles en el aire exhalado. En total, 111 participantes (infectados con coronavirus estacionales, gripe o rinovirus) fueron aleatorizados para usar o no usar una simple mascarilla quirúrgica. Los resultados sugirieron que las mascarillas podrían ser utilizadas por personas enfermas para reducir la transmisión posterior. En las gotas respiratorias, el coronavirus estacional se detectó en 3/10 (aerosoles: 4/10) muestras recogidas sin máscarillas faciales, pero en 0/11 (0/11) de participantes que llevaban mascarillas faciales. Los virus de la gripe se detectaron en 6/23 (8/23) sin mascarilla, en comparación con 1/27 (¡aerosol 6/27!) con mascarilla. En cuanto al rinovirus, no hubo diferencias significativas. Cabe destacar que los autores también identificaron el virus en algunos participantes que no tosieron en absoluto durante la recolección de aire exhalado durante 30 minutos, lo que sugiere que es posible la transmisión por gotas y aerosoles a partir de individuos sin signos o síntomas obvios.

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

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

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

La estabilidad del SARS-CoV-2 fue similar a la del SARS-CoV-1, lo que indica que las diferencias en las epidemias probablemente surgen de otros factores y que

la transmisión del SARS-CoV-2 a través de aerosoles y fómites es plausible. El virus puede permanecer viable e infeccioso en aerosoles durante horas y en superficies, hasta días (dependiendo del tamaño del inóculo).

## Tropismo celular

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

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

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

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

## Proteína espiga y entrada en la célula

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## Otros documentos clave

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

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

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

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

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

No está claro si el SARS-CoV-2 se comporta como otros coronavirus humanos (hCoVs). Un estudio de cohortes de vigilancia longitudinal de los niños y sus hogares en Michigan encontró que las infecciones por hCoV eran marcadamente estacionales, mostrando un pico para diferentes tipos de HCoV (229E, HKU1, NL63, OC43) en febrero. Durante 8 años, casi no se produjeron infecciones por HCoV después de marzo.



## 5. Inmunología del SARS-CoV-2

Thomas Kamradt

Se está avanzando rápidamente en el descifrado de las respuestas inmunitarias al SARS-CoV-2. Sin embargo, algunas de las preguntas importantes y más urgentes siguen sin respuesta, entre ellas:

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

El estado actual del conocimiento está maravillosamente resumido en una revisión extensa reciente ([Vabret 2020](#)).

### Anticuerpos protectores

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

### Respuesta inmune celular

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

con precaución. Las células T humanas de la mucosa respiratoria de humanos enfermos y convalecientes serían necesarias para aclarar el problema, pero son difíciles de encontrar.

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

Hay información importante que proviene de dos estudios recientes sobre las respuestas de las células T contra SARS-CoV-2 en donantes sanos y pacientes con COVID-19. Alessandro Sette y sus compañeros de trabajo examinaron las respuestas de las células T en pacientes COVID-19 y 11 controles sanos (Grifoni 2020). Utilizando un conjunto de péptidos de las proteínas SARS-CoV-2 S-, M-, N- y nsp, detectaron respuestas de células T CD4+ y CD8+ en el 100% y el 80% de los pacientes, respectivamente. Tal vez lo más sorprendente es que también encontraron células T reactivas CD4+ y CD8+ en 50% y 20% de donantes sanos no expuestos. En un estudio similar, Andreas Thiel y sus compañeros de trabajo utilizaron grandes grupos de péptidos superpuestos que abarcaban toda la secuencia de la proteína S de SARS-CoV-2 y detectaron células T S reactivas CD4+ en el 83% de los pacientes COVID-19 y el 34% de los donantes sanos seronegativos (Braun 2020). El alto porcentaje de donantes sanos seronegativos que tienen células T reactivas SARS-CoV-2 se explica por la exposición previa a otros coronavirus ("coronavirus de resfriados comunes") que tienen proteínas que son muy similares a las del SARS-CoV-2. Thiel y sus compañeros de trabajo demostraron que las células T dirigidas al terminal C de la proteína S se encuentran con frecuencia tanto en pacientes como en donantes sanos, lo que indica reactividad cruzada, mientras que las células T dirigidas a la terminal N ocurren con frecuencia en pacientes, pero no en donantes sanos. La pregunta importante que plantean estos resultados es si esta reactividad cruzada de células T que sucede tan frecuentemente en donantes sanos confiere cierto grado de protección, son intrascendentes o incluso potencialmente dañinas en caso de que alguien que posea estas células se infecta con SARS-CoV-2. Se necesitarán estudios longitudinales para proporcionar la respuesta y determinar cuánto tiempo después de la infección los linfocitos T específicos del SARS-CoV-2 permanecen detectables en la sangre de los pacientes que se han recuperado de la enfermedad.

## La búsqueda de una vacuna

Fundamentos:

- La recuperación de una infección a menudo induce inmunidad a largo plazo, y a veces de por vida, contra el patógeno causante.
- La memoria inmunológica protege contra la reinfección y está mediada por anticuerpos específicos y células T.

- Las vacunas confieren inmunidad sin exposición a patógenos virulentos. La inmunización puede ser pasiva o activa.
- En la inmunización pasiva, los anticuerpos protectores se transfieren de un donante a un receptor, mientras que la inmunización activa induce una respuesta inmunitaria protectora en el receptor.

## Inmunización pasiva contra el SARS-CoV-2

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

### Plasma convaleciente

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

Se ha administrado plasma convaleciente a pacientes con SRAS. Lamentablemente, no se hizo en el contexto de estudios clínicos controlados. Por lo tanto, un metanálisis sólo podía concluir que el tratamiento era probablemente seguro y tal vez útil (Mair-Jenkins 2015). Mientras que los medicamentos o vacunas contra COVID-19 todavía están a meses o años de distancia, el plasma convaleciente está inmediatamente disponible.

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

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

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

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

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

### **Preparaciones de inmunoglobulinas combinadas**

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

### **Anticuerpos monoclonales (mABs)**

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

### **Inmunización activa contra SARS-CoV-2**

En el momento de este escrito, hay más de 100 candidatos a la vacuna COVID-19 en diferentes etapas del desarrollo preclínico. Cinco vacunas candidatas están en ensayos clínicos de fase I (Thanh Le 2020).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Las **vacunas de ADN** dirigidas a la proteína S también están en desarrollo preclínico, actualmente no existen vacunas de ADN autorizadas, lo que podría hacer que el proceso de concesión de autorizaciones sea más lento en comparación con, por ejemplo, las vacunas basadas en proteínas. Una vacuna de ADN contra COVID-19 entró en un ensayo clínico de fase I en abril de 2020.

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

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

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

### **Las vacunas contra los coronavirus pueden inducir respuestas patológicas.**

Rara vez, las vacunas agudizan la enfermedad en lugar de proteger contra ella (Openshaw 2001). Las vacunas se administran a personas sanas. El SARS-CoV-2 causa una enfermedad leve, si no clínicamente inaparente, en al menos el 80% de los infectados. Por lo tanto, las medidas de protección frente a ella son de suma importancia. Desafortunadamente, hay algunos datos que sugieren la posibilidad de que el desarrollo de una vacuna segura contra COVID-19 sea excepcionalmente difícil.

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

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

### **La inmunopatología observada en vacunas experimentales contra el SARS**

Muchos grupos de investigación diferentes, en el intento de desarrollar una vacuna contra el SARS, notificaron ciertos efectos inmunopatológicos o potenciadores de la enfermedad mediante el uso de diferentes tecnologías y modelos animales. La inmunización con cepas de virus vacuna Ankara modificado (MVA) recombinante que expresan la proteína espiga del SARS-CoV (proteína S) produce una hepatitis grave

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

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

Un grupo de Carolina del Norte, EE. UU. usaron virus inactivados con o sin adyuvantes para inmunizar a ratones contra el SARS-CoV (Bolles 2011). La vacuna protegió a los animales jóvenes y, en menor medida, a los ancianos de la morbilidad y la mortalidad después de la exposición viral a dosis altas. Sin embargo, el desafío con un virus heterólogo produjo infiltrados inflamatorios y eosinofilia pulmonar que fueron más graves en los animales vacunados. Además, en ratones viejos, la vacuna no confiere protección, pero aún produce infiltrados inflamatorios en el pulmón. La aparición de inmunopatología pulmonar con esta vacuna fue luego confirmada y confirmada por otro grupo (Tseng 2012). También se observaron infiltrados eosinófilos en pulmón cuando un baculovirus recombinante expresó la proteína S o partículas similares al coronavirus que expresaban la proteína S del SARS-CoV para inmunizar ratones (Lokugamage 2008, Tseng 2012). Es importante tener en cuenta que estos fueron principalmente hallazgos histopatológicos y que los ratones vacunados habían reducido los títulos virales en el momento de exposición al virus. Sin embargo, estos hallazgos histopatológicos recuerdan a los que se asociaron con la patología inducida por la vacuna en niños que habían recibido una vacuna contra el virus sincitial respiratorio (VRS) en la década de 1960 (Castilow 2007). Además, se notificaron patologías pulmonares e incluso neumonía cuando los ratones fueron inmunizados con el virus de la vacuna recombinante que expresa la proteína S del SARS-CoV y las proteínas de la nucleocápside (N) (Yasui 2008). La patología pulmonar también se observó cuando se utilizaron partículas de replicón del virus de la encefalitis equina venezolana (VRP) que expresan la proteína N para inmunizar a los ratones (Deming 2006).

Desafortunadamente, pero no sorprendentemente, se notificaron hallazgos similares para los candidatos a la vacuna MERS-CoV. Una vacuna MERS-CoV inactivada indujo anticuerpos neutralizantes en ratones y también dio como resultado una reagudización de la patología tipo 2 en el pulmón, es decir, se observaron infiltrados eosinófilos y mayores concentraciones de IL-5 e IL-13 (Agrawal 2016).

Algunos estudios sugieren que esta patología tipo 2 puede mejorarse o prevenirse mediante el uso de agonistas de los receptores Toll-Like (Iwata-Yoshikawa 2014) o inulina delta (Honda-Okubo 2015) como adyuvantes para el virus completo inactivado o para las posibles vacunas recombinantes de proteína de espiga. En general, estos hallazgos son preocupantes. La evaluación histopatológica cuidadosa de los pulmones debe ser parte del desarrollo preclínico de las vacunas COVID-19.

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

En un estudio reciente, los macacos chinos fueron vacunados con un virus vacuna modificado Ankara (MVA) que codifica la glucoproteína S del SARS-CoV de longitud completa (ADS-MVA) y 8 semanas después fueron expuestos al SARS-CoV (Liu 2019). La vacunación indujo altos niveles de anticuerpos y redujo la carga de virus. Sin embargo, los monos vacunados tenían daño alveolar difuso (DAD) (Liu 2019). Un estudio anterior había utilizado el SARS-CoV inactivado para vacunar a cuatro macacos. Tres monos estuvieron protegidos durante la exposición, mientras que un macaco tenía una patología pulmonar compatible con la facilitación de la infección por anticuerpos (Wang 2016). Además, estos autores sugirieron que este fenómeno estaba mediado por anticuerpos contra ciertos epítomos de la proteína S del SARS-CoV, pero no otros (Wang 2016).

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

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

## **Pronóstico**

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

Un desafío para los diseñadores de la(s) vacuna(s) contra COVID-19 es que los ancianos son más susceptibles a la infección y conllevan un riesgo particularmente alto de enfermedad grave o letal. Debido a la inmunosenescencia, los ancianos son

notablemente difíciles de inmunizar, requiriendo dosis más altas o sistemas de inmunización particulares para generar una respuesta inmune protectora. Los estudios en ratones indican que los animales mayores también son más propensos a desarrollar inmunopatología tras la vacunación.

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

## References

- Agrawal AS, Tao X, Algaissi A, et al. **Immunization with inactivated Middle East Respiratory Syndrome coronavirus vaccine leads to lung immunopathology on challenge with live virus.** *Hum Vaccin Immunother.* 2016 Sep;12(9):2351-6. PubMed: <https://pubmed.gov/27269431>. Full-text: <https://doi.org/10.1080/21645515.2016.1177688>
- Amanat F, Krammer F. **SARS-CoV-2 Vaccines: Status Report.** *Immunity.* 2020 Apr 14;52(4):583-589. PubMed: <https://pubmed.gov/32259480>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.03.007>
- Bloch EM, Shoham S, Casadevall A, et al. **Deployment of convalescent plasma for the prevention and treatment of COVID-19.** *J Clin Invest.* 2020 Apr 7. pii: 138745. PubMed: <https://pubmed.gov/32254064>. Full-text: <https://doi.org/138745>
- Bolles M, Deming D, Long K, et al. **A double-inactivated severe acute respiratory syndrome coronavirus vaccine provides incomplete protection in mice and induces increased eosinophilic proinflammatory pulmonary response upon challenge.** *J Virol.* 2011 Dec;85(23):12201-15. PubMed: <https://pubmed.gov/21937658>. Full-text: <https://doi.org/10.1128/JVI.06048-11>
- Braun J, Loyal L, Frentsch, M, et al. **Presence of SARS-CoV-2-reactive T cells in COVID-19 patients and healthy donors.** medRxiv 22 April 2020. Full-text: <https://doi.org/10.1101/2020.04.17.20061440> (accessed 2 June 2020)
- Casadevall A, Dadachova E, Pirofski LA. **Passive antibody therapy for infectious diseases.** *Nat Rev Microbiol.* 2004 Sep;2(9):695-703. PubMed: <https://pubmed.gov/15372080>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/nrmicro974>
- Castilow EM, Olson MR, Varga SM. **Understanding respiratory syncytial virus (RSV) vaccine-enhanced disease.** *Immunol Res.* 2007;39(1-3):225-39. PubMed: <https://pubmed.gov/17917067>. Full-text: <https://doi.org/10.1007/s12026-007-0071-6>
- Chun S, Chung CR, Ha YE, et al. **Possible Transfusion-Related Acute Lung Injury Following Convalescent Plasma Transfusion in a Patient With Middle East Respiratory Syndrome.** *Ann Lab Med.* 2016 Jul;36(4):393-5. PubMed: <https://pubmed.gov/27139619>. Full-text: <https://doi.org/10.3343/alm.2016.36.4.393>
- Deming D, Sheahan T, Heise M, et al. **Vaccine efficacy in senescent mice challenged with recombinant SARS-CoV bearing epidemic and zoonotic spike variants.** *PLoS Med.* 2006 Dec;3(12):e525. PubMed: <https://pubmed.gov/17194199>. Full-text: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0030525>
- Grifoni A, Weiskopf D, Ramirez SI, et al. **Targets of T Cell Responses to SARS-CoV-2 Coronavirus in Humans with COVID-19 Disease and Unexposed Individuals.** *Cell.* 2020 May 20:S0092-8674(20)30610-3. PubMed: <https://pubmed.gov/32473127>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.05.015>

- Hekele A, Bertholet S, Archer J, et al. **Rapidly produced SAM((R)) vaccine against H7N9 influenza is immunogenic in mice.** *Emerg Microbes Infect.* 2013 Aug;2(8):e52. PubMed: <https://pubmed.gov/26038486>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/emi.2013.54>
- Honda-Okubo Y, Barnard D, Ong CH, Peng BH, Tseng CT, Petrovsky N. **Severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus vaccines formulated with delta inulin adjuvants provide enhanced protection while ameliorating lung eosinophilic immunopathology.** *J Virol.* 2015 Mar;89(6):2995-3007. PubMed: <https://pubmed.gov/25520500>. Full-text: <https://doi.org/10.1128/JVI.02980-14>
- Houser KV, Broadbent AJ, Gretebeck L, et al. **Enhanced inflammation in New Zealand white rabbits when MERS-CoV reinfection occurs in the absence of neutralizing antibody.** *PLoS Pathog.* 2017 Aug 17;13(8):e1006565. PubMed: <https://pubmed.gov/28817732>. Full-text: <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1006565>
- Iwata-Yoshikawa N, Uda A, Suzuki T, et al. **Effects of Toll-like receptor stimulation on eosinophilic infiltration in lungs of BALB/c mice immunized with UV-inactivated severe acute respiratory syndrome-related coronavirus vaccine.** *J Virol.* 2014 Aug;88(15):8597-614. PubMed: <https://pubmed.gov/24850731>. Full-text: <https://doi.org/10.1128/JVI.00983-14>
- Jaume M, Yip MS, Cheung CY, et al. **Anti-severe acute respiratory syndrome coronavirus spike antibodies trigger infection of human immune cells via a pH- and cysteine protease-independent Fcγ<sub>3</sub> pathway.** *J Virol.* 2011 Oct;85(20):10582-97. PubMed: <https://pubmed.gov/21775467>. Full-text: <https://doi.org/10.1128/JVI.00671-11>
- Kim YI, Kim SG, Kim SM, et al. **Infection and Rapid Transmission of SARS-CoV-2 in Ferrets.** *Cell Host Microbe.* 2020 Apr 5. pii: S1931-3128(20)30187-6. PubMed: <https://pubmed.gov/32259477>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.03.023>
- Liu L, Wei Q, Lin Q, et al. **Anti-spike IgG causes severe acute lung injury by skewing macrophage responses during acute SARS-CoV infection.** *JCI Insight.* 2019 Feb 21;4(4):e123158. PubMed: <https://pubmed.gov/30830861>. Full-text: <https://doi.org/10.1172/jci.insight.123158>
- Lokugamage KG, Yoshikawa-Iwata N, Ito N, et al. **Chimeric coronavirus-like particles carrying severe acute respiratory syndrome coronavirus (SCoV) S protein protect mice against challenge with SCoV.** *Vaccine.* 2008 Feb 6;26(6):797-808. PubMed: <https://pubmed.gov/18191004>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2007.11.092>
- Mair-Jenkins J, Saavedra-Campos M, Baillie JK, et al. **The effectiveness of convalescent plasma and hyperimmune immunoglobulin for the treatment of severe acute respiratory infections of viral etiology: a systematic review and exploratory meta-analysis.** *J Infect Dis.* 2015 Jan 1;211(1):80-90. PubMed: <https://pubmed.gov/25030060>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiu396>
- Marston HD, Paules CI, Fauci AS. **Monoclonal Antibodies for Emerging Infectious Diseases - Borrowing from History.** *N Engl J Med.* 2018 Apr 19;378(16):1469-1472. PubMed: <https://pubmed.gov/29513615>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMp1802256>
- Openshaw PJ, Culley FJ, Olszewska W. **Immunopathogenesis of vaccine-enhanced RSV disease.** *Vaccine.* 2001 Oct 15;20 Suppl 1:S27-31. PubMed: <https://pubmed.gov/11587806>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/s0264-410x\(01\)00301-2](https://doi.org/10.1016/s0264-410x(01)00301-2)
- Pedersen NC, Black JW. **Attempted immunization of cats against feline infectious peritonitis, using avirulent live virus or sublethal amounts of virulent virus.** *Am J Vet Res.* 1983 Feb;44(2):229-34 PubMed: <https://pubmed.gov/6299143>.
- Perlman S, Dandekar AA. **Immunoprotection and immunopathogenesis of coronavirus infections: implications for SARS.** *Nat Rev Immunol.* 2005 Dec;5(12):917-27. PubMed: <https://pubmed.gov/16322745>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/nri1732>
- Thanh Le T, Andreadakis Z, Kumar A, et al. **The COVID-19 vaccine development landscape.** *Nat Rev Drug Discov.* 2020 Apr 9. pii: 10.1038/d41573-020-00073-5. PubMed: <https://pubmed.gov/32273591>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/d41573-020-00073-5>
- Tseng CT, Sbrana E, Iwata-Yoshikawa N, et al. **Immunization with SARS coronavirus vaccines leads to pulmonary immunopathology on challenge with the SARS virus.** *PLoS One.* 2012;7(4):e35421. PubMed: <https://pubmed.gov/22536382>. Full-text: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0035421>
- Vabret N, Britton GJ, Gruber C, et al. **Immunology of COVID-19: current state of the science.** *Immunity.* 2020. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.05.002>
- Vennema H, de Groot RJ, Harbour DA, et al. **Immunogenicity of recombinant feline infectious peritonitis virus spike protein in mice and kittens.** *Adv Exp Med Biol.* 1990;276:217-22. PubMed: <https://pubmed.gov/1966406>. Full-text: [https://doi.org/10.1007/978-1-4684-5823-7\\_30](https://doi.org/10.1007/978-1-4684-5823-7_30)

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



## 6. Tests diagnósticos y procedimientos

Bernd Sebastian Kamps

Christian Hoffmann

### Diagnóstico

La identificación y aislamiento rápidos de las personas infectadas son cruciales. El diagnóstico se realiza considerando las características clínicas, de laboratorio y radiológicas. Dado que los síntomas y los hallazgos radiológicos de COVID-19 no son específicos, la infección por SARS-CoV-2 debe confirmarse mediante una reacción en cadena de la polimerasa (PCR) basada en ácido nucleico, que amplifica una secuencia genética específica en el virus. Pocos días después de la publicación de los primeros casos, se presentó una dinámica de trabajo para el diagnóstico validado de SARS-CoV-2 (Corman 2020), demostrando la enorme capacidad de respuesta lograda mediante la coordinación de laboratorios académicos y públicos en las redes de investigación nacional y europea.

Existe una guía provisional para pruebas de laboratorio para casos sospechosos de enfermedad humana por coronavirus (COVID-19), publicada por la OMS el 19 de marzo de 2020 (OMS 2020). Recientemente se han publicado varias revisiones completas y actualizadas de técnicas de laboratorio para diagnosticar el SARS-CoV-2 (Chen 2020, Loeffelholz 2020).

En entornos con recursos limitados, se debe prestar atención a la falta de capacidad de uso de tests. Es importante destacar que los pacientes sólo deben ser evaluados si una prueba positiva da un resultado que implique necesidad en tomar las medidas oportunas. Este no es el caso en los siguientes ejemplos:

- Los jóvenes que tuvieron contacto con una persona infectada unos días antes, tienen síntomas leves o moderados y viven solos. No necesitan pruebas de PCR, incluso si tienen fiebre. Permanecerán en cuarentena en el hogar, con baja por enfermedad si es necesario, hasta al menos 14 días después del inicio de los síntomas. Una prueba sólo sería útil para aclarar si pueden trabajar en un hospital u otras instalaciones de atención médica después de la cuarentena. Algunas autoridades requieren al menos una prueba negativa (nasofaríngea) antes de comenzar a trabajar nuevamente (además de al menos 48 horas sin síntomas).
- Una pareja que regresa de un punto de epidemia y siente una ligera lesión en la garganta. Como deberían permanecer en cuarentena de todos modos, de nuevo, no se necesitan pruebas.

- Una familia de cuatro con síntomas típicos de COVID-19. Es suficiente analizar a una sola persona (sintomática). Si la prueba es positiva, no es necesario probar los otros contactos domésticos, siempre y cuando se queden en casa.

Estas decisiones no son fáciles de comunicar, especialmente para pacientes temerosos y preocupados.

En otras situaciones, sin embargo, se debe realizar y repetir inmediatamente una prueba si es necesario, especialmente para los profesionales médicos con síntomas, pero también, por ejemplo, en residencias de ancianos, con el fin de detectar un brote lo antes posible.

A pesar de que las autoridades e instituciones del sistema de salud del país están constantemente actualizadas sobre quién debe ser sometido a pruebas diagnósticas por quién y cuándo, están en constante cambio y deben adaptarse constantemente a la situación epidemiológica local. Con la disminución de las tasas de infección y el aumento de la capacidad diagnóstica, más pacientes sin duda serán capaces de ser diagnosticados en el futuro, y la indicación para las pruebas se ampliará.

## Toma de muestras

SARS-CoV-2 se puede detectar en diferentes tejidos y fluidos corporales. En un estudio sobre 1.070 muestras recogidas de 205 pacientes con COVID-19, las muestras de líquido de lavado broncoalveolar mostraron las tasas positivas más altas (14 de 15; 93%), seguidas por esputo (72 de 104; 72%), hisopos nasales (5 de 8; 63%), biopsia de cepillo de fibrobroncoscopia (6 de 13; 46%), hisopos faríngeos (126 de 398; 32%), heces (44 de 153; 29%) y sangre (3 de 307; 1%). Ninguno de los 72 especímenes de orina dio positivo (Wang X 2020). El virus tampoco se encontró en el líquido vaginal de 10 mujeres con COVID-19 (Saito 2020).

Tampoco se encontró en dos de los primeros estudios sobre espermatozoides y leche materna (Song 2020, Scorzoloni 2020). Sin embargo, en un reciente informe de casos, el ARN de SARS-CoV-2 se detectó en muestras de mamas de una madre infectada durante 4 días consecutivos. La detección de ARN viral en la leche coincidió con síntomas leves de COVID-19 y una prueba de diagnóstico positivo SARS-CoV-2 del recién nacido (Groß 2020). En raras ocasiones, sin embargo, el virus también puede detectarse en lágrimas y secreciones conjuntivas (Xia 2020).

Además de los hisopos nasofaríngeos, se pueden tomar muestras de esputo (si es producible), aspirado endotraqueal o lavado broncoalveolar. Es probable que las muestras respiratorias inferiores sean más sensibles que los hisopos nasofaríngeos. Especialmente en pacientes gravemente enfermos, a menudo hay más virus en el tracto respiratorio inferior que en el tracto respiratorio superior (Huang 2020). Sin embargo, siempre existe un alto riesgo de "aerosolización" y, por lo tanto, el riesgo de que los miembros del personal se infecten.

No obstante, la replicación viral del SARS-CoV-2 es muy alta en los tejidos del tracto respiratorio superior en contraste con SARS-CoV (Wolfel 2020). Según la OMS, el

material respiratorio para la PCR debe recogerse de muestras de las vías respiratorias superiores (hisopo o lavado nasofaríngeo y orofaríngeo) en pacientes ambulatorios (OMS 2020). Se prefiere recoger muestras de hisopos nasofaríngeos y orofaríngeos, que se pueden combinar en el mismo tubo.

### **Hisopos nasofaríngeos – cuestiones prácticas**

Es importante tomar la muestra correctamente. Tanto los hisopos nasofaríngeos como los orofaríngeos tienen una serie de posibilidades de fallo que pueden conducir a resultados falsos negativos. Además, deben adoptarse medidas de protección para no poner en peligro al examinador. ¡Cada hisopo conlleva un alto riesgo de infección! Se requiere protección respiratoria, gafas protectoras, batas y guantes. ¡Se debe poner y quitarse la ropa protectora de manera correcta! Muchos errores ocurren incluso cuando se retira una máscara protectora. Hay un vídeo muy útil sobre protección, preparación, equipamiento, manipulación, eliminación de equipos de protección personal, etc (Marty 2020).

Para el frotis, el paciente debe sentarse en una silla y poner la cabeza ligeramente hacia atrás. El examinador debe estar de pie en una posición ligeramente desviada para evitar una posible recepción de la tos del paciente. Dígale al paciente que puede ser incómodo durante un momento. Se deben utilizar hisopos que sean adecuados para la detección de virus y tengan el eje de plástico lo más flexible posible. Los palos de madera pueden inactivar virus y representar un alto riesgo de lesiones. El hisopo debe mantenerse entre el pulgar y el dedo índice, como un lápiz, por lo que el final no debe tocar nada. La pared posterior de la nasofaringe se alcanza a menudo después de 5-7 cm, indicado por una ligera resistencia. “¡Los mocos de la nariz no son suficientes!” Debe evitarse tocar los dientes y la lengua al tomar un hisopo de garganta; el hisopo debe retirarse de la pared posterior, directamente al lado de la úvula. ¡Cuidado con el reflejo de mordaza! Hay una gran cantidad de vídeos prácticos en Internet para la correcta toma de muestras de los hisopos. Después de una instrucción adecuada, muchos pacientes pueden tomarse los hisopos ellos mismos.

Hemos establecido toma de muestras de hisopos para los pacientes que son capaces de hacerlo (¡la mayoría de ellos!) en casa. Un mensajero con los tubos se dirige directamente a la casa del paciente, y el mensajero coloca los tubos en frente de la puerta. Debe evitarse el contacto directo entre el paciente y el mensajero. Los tubos de hisopo no deben ser tocados por el mensajero (ya sea poniéndolos directamente en una bolsa o recogidos con una bolsa invertida) y deben ser traídos de vuelta directamente (¡no por correo!). Esto requiere instrucción previa y precisa, pero por lo general es bastante factible.

Los hisopos se pueden almacenar secos o con una pequeña cantidad de solución de NaCl; si es necesario, esto debe aclararse con el laboratorio de antemano. El examen rápido de PCR es importante, preferiblemente el mismo día si es posible. El calor no es

favorable. En un pequeño estudio, las muestras se inactivaron por incubación en un baño de agua a 56°C durante 30 minutos. 7/15 muestras con carga viral baja dieron como resultado falsos negativos. Un almacenamiento más duradero también dio lugar a resultados negativos falsos (Pan 2020).

Las muestras respiratorias inferiores pueden incluir esputo (si se produce) y/o aspirado endotraqueal o lavado broncoalveolar en pacientes con enfermedad respiratoria más grave. Sin embargo, se debe considerar un alto riesgo de aerosolización (respetar estrictamente los procedimientos de prevención y control de infecciones). Se pueden recoger muestras clínicas adicionales, ya que se ha detectado el virus COVID-19 en sangre y heces (ver más abajo).

La recolección de muestras de hisopos nasofaríngeos y de garganta puede causar molestias a los pacientes y poner en riesgo a los trabajadores de la salud. A diferencia de muchos virus respiratorios, SARS-CoV-2 está presente en la saliva y varios estudios han demostrado que las muestras posteriores de saliva orofaríngea (garganta profunda) son factibles y más aceptables para los pacientes y los trabajadores sanitarios (To 2020, Yu 2020). El lavado de garganta se puede utilizar para el control debido a su no invasividad y fiabilidad. El lavado de garganta se extrajo pidiendo a los pacientes que se enjuagaran sobre la pared faríngea posterior con 20 ml de solución salina normal estéril. Después de 5-10 segundos, escupen la solución salina normal de su garganta a un recipiente estéril. En 24 lavados de garganta emparejados y muestras de hisopos nasofaríngeos, la tasa de pruebas positivas de lavado de garganta fue mucho mayor que la de los hisopos (Guo WL 2020).

### **Muestras fecales**

Aunque todavía no se han notificado casos de transmisión por vía fecal-oral, también hay pruebas cada vez mayores de que SARS-CoV-2 se está replicando activamente en el tracto gastrointestinal. Varios estudios mostraron presencia prolongada de ARN viral SARS-CoV-2 en muestras fecales (Chen 2020, Wu 2020). Combinando los resultados de 26 estudios, una revisión rápida reveló que el 54% de los pacientes que se sometieron a pruebas de ARN fecal fueron positivos. La duración de la excreción viral fecal osciló entre 1 y 33 días tras un hisopo nasofaríngeo negativo (Gupta 2020).

Estos estudios han planteado preocupaciones acerca de si los pacientes con hisopos faríngeos negativos están realmente libres de virus, o se necesita un muestreo de sitios corporales adicionales. Sin embargo, la relevancia clínica de estos hallazgos sigue sin estar clara y hay un estudio que no detectó virus infecciosos a partir de muestras de heces, a pesar de tener altas concentraciones de ARN de virus (Wolfel 2020). Por lo tanto, la presencia de ácido nucleico por sí sola no se puede utilizar para definir el potencial de excreción viral o infección (Atkinson 2020). Para muchas enfermedades virales, incluyendo SARS-CoV o MERS-CoV, es bien sabido que el ARN viral se puede detectar mucho después de la desaparición del virus infeccioso.

## Sangre

SARS-CoV-2 rara vez se detecta en sangre (Wang W 2020, Wolfel 2020). ¿Qué pasa con el riesgo de transmisión asociado con las transfusiones? En un estudio de detección de 7.425 donaciones de sangre en Wuhan, las muestras de plasma fueron positivas para el ARN viral de 2 donantes asintomáticos (Chang 2020).

Otro estudio de Corea encontró siete donantes de sangre asintomáticos que más tarde fueron identificados como casos confirmados por COVID-19. Ninguno de los 9 receptores de plaquetas o transfusiones de glóbulos rojos dio positivo para el ARN SARS-CoV-2. La transmisión transfusional de SARS-CoV-2 se consideró poco probable (Kwon 2020). Al igual que con las heces, sigue sin estar claro si el ARN detectable en la sangre significa infectividad.

## PCR

Están disponibles varios kits de detección basados en qPCR diferentes, de modo que los laboratorios de todo el mundo han personalizado sus pruebas de PCR para SARS-CoV-2, utilizando diferentes objetivos dirigidas a diferentes secciones de la secuencia genética del virus. Recientemente se publicó una revisión de diferentes ensayos y dispositivos de diagnóstico (Loeffelholz 2020). En [https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/real-time-rt-pcr-assays-for-the-detection-of-sars-cov-2-institut-pasteur-paris.pdf?sfvrsn=3662fcb6\\_2](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/real-time-rt-pcr-assays-for-the-detection-of-sars-cov-2-institut-pasteur-paris.pdf?sfvrsn=3662fcb6_2) se describe un protocolo para ensayos de PCR en tiempo real (RT)-PCR para la detección de SARS-CoV-2 para dos objetivos RdRp (IP2 e IP4).

Los nuevos ensayos de RT-PCR en tiempo real dirigidos a la ARN polimerasa dependiente del ARN (RdRp)/helicasa, proteína espiga y nucleocápside de SARS-CoV-2 pueden ayudar a mejorar el diagnóstico de laboratorio de COVID-19. En comparación con el ensayo RdRp-P2 notificado que se utiliza en la mayoría de los laboratorios europeos, estos ensayos no reaccionan cruzadamente con SARS-CoV en el cultivo celular y pueden ser más sensibles y específicos (Chan JF 2020).

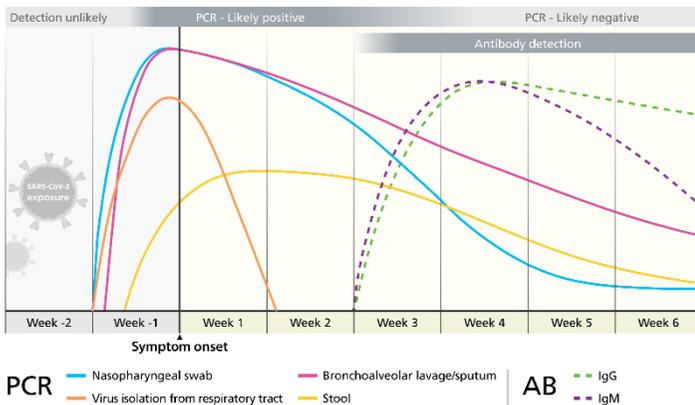
Si no es así, los límites de detección de seis kits comerciales difieren sustancialmente (la diferencia es de hasta 16 veces), y los extremos más pobres probablemente conducen a resultados falsos negativos cuando se utilizó RT-PCR para detectar la infección por SARS-CoV-2 (Wang X 2020). Según los autores, los fabricantes deben analizar los problemas existentes de acuerdo con la aplicación clínica y mejorar aún más sus productos.

## PCR cualitativa

Una PCR cualitativa ("positivo o negativo") suele ser suficiente en los diagnósticos de rutina. La cuantificación del ARN viral es actualmente (todavía) sólo de interés académico.

Los resultados falsos positivos son raros. Sin embargo, ocurren. Aunque la especificidad analítica de estas pruebas suele ser del 100%, la especificidad clínica es menor, debido a la contaminación (un problema significativo para los procedimientos NAT) y/o error humano en el manejo de muestras o datos (muy difícil de eliminar por completo). Como se ve con la serología (ver más abajo), estos resultados falsos positivos tendrán efectos sustanciales cuando la prevalencia es baja (Andrew Cohen, comunicación personal).

Otro problema de cualquier PCR cualitativa son los falsos resultados negativos, cuyas causas son numerosas. Los frotis incorrectos son particularmente comunes, pero también se producen errores de laboratorio. En una revisión de 7 estudios con un total de 1.330 muestras respiratorias, los autores estimaron la tasa de falsos negativos de RT-PCR día a día desde la infección. Durante los 4 días previos a la aparición de los síntomas, la tasa disminuyó del 100% al 67%. El día de la aparición de los síntomas (día 5), la tasa fue del 38%, disminuyó al 20% (día 8) y luego comenzó a aumentar de nuevo, del 21% (día 9) al 66% (día 21). Si la sospecha clínica es alta, no se debe descartar la infección sólo en base a la RT-PCR. La tasa de falsos negativos es más baja 3 días después de la aparición de los síntomas, o aproximadamente 8 días después de la exposición (Kucirka 2020). La Figura 1 ilustra la detección de PCR y anticuerpos durante el SRAS.



**Figura 1.** Cronología de los marcadores diagnósticos para la detección de SARS-CoV-2. AB = Anticuerpo (antibody).

Varios estudios han demostrado que los pacientes asintomáticos también tienen resultados positivos de PCR y pueden transmitir el virus (Bai 2020, Cereda 2020, Rothe 2020). La expulsión viral a través de gotitas puede comenzar de 2 a 3 días antes de la aparición de los primeros síntomas. Analizando un total de 414 hisopos de garganta en 94 pacientes, se encontró que la carga viral era más alta en los que se realizaron en el momento de la aparición de los síntomas. La infectividad comenzó a partir de 2,3 días (IC del 95%, 0,8–3,0 días) antes de la aparición de los síntomas y alcanzó su punto máximo de 0,7 días antes de la aparición de los síntomas (He 2020). Se estimó que la infectividad disminuiría rápidamente en un plazo de 7 días.

En una cohorte de 113 pacientes sintomáticos, la mediana de la duración de la detección del ARN SARS-CoV-2 fue de 17 días (intercuartiles de 13 a 22 días), medidos desde el inicio de la enfermedad. En algunos pacientes, la PCR fue positiva aún más tiempo: el sexo masculino y un curso severo (ventilación mecánica invasiva) fueron factores de riesgo independientes para la expulsión viral prolongada (Xu K 2020).

Reportes recientes de pacientes han cobrado mucho interés mediático, mostrando resultados positivos después de resultados repetidamente negativos de PCR y recuperación clínica (Lan 2020, Xiao AT 2020, Yuan 2020). Estos estudios plantean la cuestión de la reactivación o reinserción del COVID-19 (véase más adelante, capítulo clínico). Actualmente, estos resultados son mucho más probables a causa de problemas metodológicos (Li 2020). A niveles bajos de virus, especialmente durante los últimos días de una infección, la carga viral puede fluctuar y a veces ser detectable, a veces no (Wolfel 2020). Tanto la reactivación como una rápida reinfección serían muy inusuales para los coronavirus.

### **Cuantificación de la carga viral**

Varios estudios han evaluado la carga viral de SARS-CoV-2 en diferentes muestras. En un pequeño estudio prospectivo, se analizó la carga viral en hisopos nasales y de garganta obtenidos de 17 pacientes sintomáticos en relación con el día de aparición de cualquier síntoma (Zou 2020). Cabe destacar que la carga viral detectada en los pacientes asintomáticos fue similar a la de los pacientes sintomáticos, lo que sugiere el potencial de transmisión de pacientes asintomáticos o mínimamente sintomáticos.

En otro estudio con 82 individuos infectados, las cargas virales en muestras de hisopo de garganta y esputo alcanzaron un máximo alrededor de 5-6 días después de la aparición de los síntomas, que van desde alrededor de 79.900 copias/ml en la garganta hasta 752.000 copias por ml en el esputo (Pan 2020). En un estudio sobre muestras de saliva orofaríngea, a diferencia del SRAS, los pacientes con COVID-19 tuvieron la mayor carga viral cerca de la presentación, lo que podría explicar la naturaleza de rápida propagación de esta epidemia (To 2020). La mediana de la carga viral en saliva orofaríngea posterior u otras muestras respiratorias en el momento de la presentación fue de 5,2 log copias por ml (IQR 4.1-7.0) en este estudio. En un total de 323 muestras de 76 pacientes, la carga viral media en esputo (17.429 copias/prueba) fue significativamente mayor que en hisopos de garganta (2.552 copias) e hisopos nasales (651 copias). La carga viral fue mayor en las etapas temprana y progresiva que en la etapa de convalecencia (Yu 2020). Según un estudio publicado recientemente, la expulsión viral ya puede comenzar 2-3 días antes de la aparición de los primeros síntomas y el perfil infeccioso puede parecerse más al de la gripe que del SRAS (He 2020).

Las cargas virales más altas pueden estar asociadas con resultados clínicos graves. En un estudio que evaluó muestras en serie de 21 casos leves y 10 casos graves (Liu 2020), se encontró que los casos leves tenían un aclaramiento viral temprano, con un 90% de estos

pacientes que dieron negativo repetidamente en RT-PCR para el día 10 después de la aparición. Por el contrario, todos los casos graves todavía dieron positivo en o más allá del día 10 después del debut. Sin embargo, se necesitan ensayos grandes y prospectivos para evaluar el papel de la carga viral SARS-CoV-2 como marcador para evaluar la gravedad y el pronóstico de la enfermedad.

¿Deberíamos medir la carga viral? Probablemente sí. Puede ser útil en la práctica clínica. Un resultado positivo de RT-qPCR puede no significar necesariamente que la persona sigue siendo contagiosa o que todavía tiene alguna enfermedad significativa. El ARN podría provenir de virus no viables y/o la cantidad de virus vivo ser demasiado baja para la transmisión. La RT-qPCR proporciona cuantificación de la siguiente manera: primero se realiza la transcripción inversa de ARN en el ADN, y luego se realiza qPCR donde una señal de fluorescencia aumenta proporcionalmente a la cantidad de ácido nucleico amplificado. La prueba es positiva si la fluorescencia alcanza un umbral especificado dentro de un cierto número de ciclos de PCR (valor Ct, inversamente relacionado con la carga viral). Muchos ensayos de qPCR utilizan un corte ct de 40, lo que permite la detección de muy pocas moléculas de ARN inicial. Algunos expertos (Tom 2020) sugieren el uso de este valor Ct o para calcular la carga viral que puede ayudar a afinar la toma de decisiones (aislamiento más corto, etc.). Desafortunadamente, todavía existen una heterogeneidad e incoherencia amplias de las curvas estándar calculadas a partir de estudios que proporcionaron valores de Ct a partir de muestras de dilución en serie y de cargas virales estimadas. Según otros expertos, se necesitan precauciones al interpretar los valores de Ct de los resultados de SARS-CoV-2 RT-PCR mostrados en publicaciones sobre COVID-19 para evitar malentendidos de cinética de carga viral al comparar diferentes estudios (Han 2020).

## Sistemas de diagnóstico además de la PCR

### Pruebas de diagnóstico en el punto de atención

Las pruebas de diagnóstico de punto de atención son dispositivos fáciles de usar para facilitar las pruebas fuera de las condiciones de laboratorio (Joung 2020). Se esperan con impaciencia. El 6 de mayo, la FDA otorgó una autorización de uso de emergencia para un ensayo químico fluorescente basado en repeticiones palindrómicas cortas (CRISPR) agrupados basadas en repeticiones palindrómicas (CRISPR) comercializadas por Sherlock Biosciences. Este método da resultados en una hora y ha diagnosticado con éxito 12 pacientes COVID-19 positivos y 5 negativos, con al menos 2 de 3 repeticiones de prueba positiva en personas infectadas. Sin embargo, su uso sigue estando limitado a laboratorios certificados para realizar pruebas de alta complejidad. El 6 de mayo, la FDA también autorizó el inmunoensayo fluorescente de antígeno Sofia 2 del SARS de Quidel. Esta prueba debe leerse en un analizador especializado y detecta la proteína de la nucleocápside de SARS-CoV-2 a partir de hisopos nasofaríngeos en 15 min. Según el fabricante, el ensayo demostró sensibilidad clínica aceptable y detectó 47/59 infecciones (80%). Desafortunadamente, hasta la fecha no se han publicado documentos revisados por pares. Dada la baja sensibilidad, estas pruebas pueden servir principalmente como

una herramienta temprana para identificar a las personas infectivas muy rápidamente, es decir, en la unidad de emergencia. No funcionarán como una prueba de diagnóstico general.

### **Diagnóstico en el escenario de escasez de kits de detección por PCR**

No hay duda de que el objetivo general debe ser detectar tantas infecciones como sea posible. Sin embargo, en muchos países, la escasez en el suministro de kits de prueba no satisface la necesidad de una creciente población infectada. Por lo tanto, las muestras colectivas se utilizan a menudo para ahorrar material. Una muestra colectiva consiste en tomar varias muestras, mezclarlas y examinarlas juntas. Si la muestra colecta da un resultado negativo, significa que ninguna persona estaba infectada. Sólo cuando una muestra colectiva completa sea positiva, las muestras se examinarán individualmente.

Algunos estudios también han investigado el caso en que no fuera posible realizar un diagnóstico con PCR en períodos de alta prevalencia. Un gran estudio retrospectivo de casos y controles de Singapur ha evaluado los predictores de la infección por SARS-CoV-2, utilizando factores de riesgo de exposición, variables demográficas, hallazgos clínicos y resultados de pruebas clínicas (Sun 2020). Incluso en ausencia de factores de riesgo de exposición y/o evidencia radiológica de neumonía, los hallazgos clínicos y las pruebas pueden identificar sujetos con alto riesgo de COVID-19. Los leucocitos bajos, los linfocitos bajos, la temperatura corporal más alta, la mayor frecuencia respiratoria, los síntomas gastrointestinales y la disminución de la producción de esputo se asociaron fuertemente con una prueba positiva de SARS-CoV-2. Sin embargo, esos modelos de predicción preliminar son sensibles al contexto epidemiológico local y a la fase del brote mundial. Sólo tienen sentido en momentos de alta incidencia. En otras palabras: si veo a un paciente durante el pico de una epidemia, presentando fiebre, tos, dificultad para respirar y linfopenia, puedo estar casi seguro de que este paciente sufre de COVID-19. Durante las fases, cuando la incidencia es menor, estos modelos no tienen sentido. No hay duda de que la prueba de ácido nucleico sirve como el método estándar de oro para la confirmación de la infección. Siempre que la PCR esté disponible, se debe realizar la PCR.

### **Serología (test de anticuerpos)**

La detección de infecciones virales pasadas mediante la búsqueda de anticuerpos que una persona infectada ha producido será uno de los objetivos más importantes en la lucha contra la pandemia COVID-19. Las pruebas de anticuerpos tienen múltiples propósitos: estos ensayos serológicos son de importancia crítica para determinar la seroprevalencia, la exposición previa e identificar donantes humanos altamente reactivos para la generación de suero convaleciente como tratamiento. Apoyarán el rastreo de contactos y la detección de los trabajadores de la salud para identificar a aquellos que ya son inmunes. ¿Cuántas personas se infectaron realmente, en cuántas escapó el virus al

diagnóstico de PCR y por qué razón, cuántos pacientes son asintomáticos y cuál es la tasa real de mortalidad en una población definida? Sólo con pruebas integrales de serología (y estudios epidemiológicos bien planificados) podremos responder a estas preguntas y reducir el número ubicuo no revelado en los cálculos actuales. Varias investigaciones ya están en marcha en una amplia variedad de lugares en todo el mundo.

En las últimas semanas ha quedado claro que las pruebas de serología también pueden ayudar como herramienta de diagnóstico complementaria para COVID-19. La seroconversión de anticuerpos IgM e IgG específicos se observó ya el 4° día después de la aparición de los síntomas. Los anticuerpos se pueden detectar en las etapas media y posterior de la enfermedad (Guo L 2020, Xiao DAT 2020). Si una persona altamente sospechosa de tener COVID-19 sigue siendo negativa por la prueba de PCR y si los síntomas son continuos durante al menos varios días, los anticuerpos pueden ser útiles y mejorar la sensibilidad diagnóstica.

Sin embargo, las pruebas de anticuerpos no son triviales. Debe considerarse la heterogeneidad molecular de los subtipos SARS-CoV-2, el rendimiento imperfecto de las pruebas disponibles y la reactividad cruzada con coronavirus estacionales (revisiones: Krammer 2020, Torres 2020).

## Pruebas

Varios grupos están trabajando para producir estas pruebas (Amanat 2020), algunos de ellos ya están disponibles en el mercado. Krammer 2020 ofrece una buena visión general de las diferentes plataformas, incluyendo ensayos de unión como ensayos inmunoabsorbentes ligados a enzimas (ELISA), ensayos de flujo lateral o ensayos Western-blot. Además, los ensayos funcionales que prueban la neutralización del virus, la inhibición de las enzimas o los ensayos bactericidas también pueden informar sobre las respuestas inmunitarias mediadas por anticuerpos. También se discuten muchas advertencias y preguntas abiertas con respecto a las pruebas de anticuerpos.

Las pruebas de anticuerpos generalmente se centran en antígenos (proteínas). En el caso del SARS-CoV-2, se utilizan diferentes kits de ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA) basados en las proteínas nucleocapsídicas recombinantes y la proteína de espiga (Loeffelholz 2020). La proteína de espiga de SARS-CoV-2 parece ser el mejor objetivo. Sin embargo, es menos obvio saber qué parte de esta proteína usar y hay mucho pendiente por conocer sobre la singularidad de la proteína de la espiga. Cuanto más singular es, más bajas son las probabilidades de reactividad cruzada con otros coronavirus, es decir, habrá menos falsos positivos resultantes de la inmunidad a otros coronavirus. La reactividad cruzada a otros coronavirus puede ser difícil. Las llamadas pruebas de confirmación (generalmente pruebas de neutralización) se pueden utilizar para reducir los falsos positivos de las pruebas.

Incluso con una especificidad muy alta del 99% o superior, especialmente en áreas de baja prevalencia, el valor informativo es limitado y se puede asumir una alta tasa de falsos positivos. Un ejemplo: Con una especificidad del 99%, se espera que una prueba de 100 sea positiva. En un entorno de alta prevalencia, esto es menos relevante. Sin

embargo, si una persona se somete a la prueba en un entorno de baja prevalencia, la probabilidad de que una prueba positiva sea realmente positiva (el valor predictivo positivo, es decir, el número de pruebas realmente positivas divididas por el número de todas las pruebas positivas) es baja. En una población con una prevalencia dada del 1%, ¡el valor predictivo sería sólo del 50%! Las estimaciones actuales de Islandia, una población bien definida pero no seleccionada, todavía han mostrado una tasa relativamente constante de alrededor del 0,8% en marzo de 2020 (Gudbjartsson 2020). Incluso en los países aparentemente más gravemente afectados, las tasas de infección son sólo ligeramente más altas. Si asumimos un número de infección de 183.000 (30 de mayo) para Alemania, un país con una de las cifras de infecciones más elevadas del mundo, y suponemos que el número de infecciones no detectadas es aproximadamente 5 veces más alto, entonces la prevalencia en Alemania sigue siendo en general alrededor del 1%. Casi cada centésima está infectada, cada segunda prueba positiva sería un falso positivo, incluso con una especificidad del 99%. Por lo tanto, el cribado general de anticuerpos en la población producirá una tasa bastante alta de falsos positivos.

La sensibilidad media y la especificidad de las pruebas de anticuerpos aprobadas por la FDA es del 84,9% y del 98,6%, respectivamente. Dada la prevalencia variable de COVID-19 (1%-15%) en diferentes partes, estadísticamente el valor predictivo positivo será tan bajo como de 30% a 50% en áreas con baja prevalencia (Mathur 2020).

### **Indicación en la práctica clínica**

Pero, fuera de los estudios clínicos: ¿quién debe hacerse la prueba ahora? Realizar las pruebas en realidad no tiene sentido en los pacientes con enfermedad COVID-19 previa y probada. Sin embargo, todavía se puede hacer si, por ejemplo, desea validar una prueba. Además de las personas que participan en la atención de la salud o trabajan en otras profesiones con un alto riesgo de transmisión, tales pruebas también pueden ser útiles para identificar retrospectivamente a las posibles personas de contacto. Sin embargo, sólo medimos los anticuerpos cuando el resultado de la prueba tiene consecuencias. Se debe informar a los pacientes sobre el bajo valor predictivo positivo, especialmente en aquellos sin evidencia de enfermedad previa o exposición a COVID-19. En estos pacientes, no se recomienda realizar pruebas de anticuerpos. Fuera de los puntos calientes epidemiológicos, prácticamente todo el mundo sigue siendo seronegativo. Si es positivo, el valor predictivo es demasiado bajo.

### **Cinética de anticuerpos**

Las respuestas serológicas a los coronavirus son sólo transitorias. Los anticuerpos contra otros coronavirus estacionales humanos pueden desaparecer incluso después de unos meses. Los datos preliminares sugieren que el perfil de los anticuerpos contra el SARS-CoV-2 es similar al SARS-CoV (Xiao DAT 2020). En el caso del SARS-CoV, los anticuerpos no se detectaron en los primeros 7 días de enfermedad, pero el título de IgG aumentó drásticamente el día 15, alcanzando un pico en el día 60, y se mantuvo alto

hasta el día 180 desde cuando disminuyó gradualmente hasta el día 720. Los anticuerpos IgM se detectaron el día 15 y rápidamente alcanzaron un pico, luego declinó gradualmente hasta que fueron indetectables el día 180 (Mo 2006). Al igual que con otros virus, los anticuerpos IgM aparecen algo antes que los anticuerpos IgG, que son más específicos. Los anticuerpos IgA son relativamente sensibles, pero menos específicos (Okba 2020).

El primer gran estudio más amplio sobre la respuesta humoral del anfitrión contra SARS-CoV-2 ha demostrado que estas pruebas pueden ayudar al diagnóstico de COVID-19, incluidos los casos subclínicos (Guo 2020). En este estudio, se analizó la respuesta de los anticuerpos IgA, IgM e IgG utilizando un ensayo basado en ELISA sobre la proteína de la nucleocápside viral recombinante en 208 muestras plasmáticas de 82 casos confirmados y 58 casos probables (Guo 2020). La mediana de la duración de la detección de anticuerpos IgM e IgA fue de 5 días (IQR 3-6), mientras que los IgG se detectó el día 14 (IQR 10-18) después de la aparición de los síntomas, con una tasa positiva del 85%, 93% y 78% respectivamente. La eficiencia de detección de IgM ELISA fue mayor que la de PCR después de 5,5 días de aparición de los síntomas. En otro estudio de 173 pacientes, las tasas de seroconversión (tiempo medio) para IgM e IgG fueron del 83% (12 días) y del 65% (14 días), respectivamente. Un título más alto de anticuerpos se asoció independientemente con enfermedades graves (Zhao 2020).

En algunos pacientes, los anticuerpos IgG se producen incluso más rápido que los IgM. En un estudio sobre los patrones de seroconversión de anticuerpos IgM e IgG, el tiempo de seroconversión del anticuerpo IgG fue anterior al de IgM. El anticuerpo IgG alcanzó la concentración más alta el día 30, mientras que el anticuerpo IgM alcanzó su punto máximo el día 18, pero luego comenzó a declinar (Qu J 2020). El estudio más grande hasta la fecha informó sobre las respuestas agudas de anticuerpos en 285 pacientes (en su mayoría COVID-19 no graves). Dentro de los 19 días posteriores a la aparición de los síntomas, el 100% de los pacientes dieron positivo para la IgG antiviral. La seroconversión para IgG e IgM se produjo simultáneamente o secuencialmente. Los títulos de IgG e IgM se mantuvieron estables (meseta) en los 6 días posteriores a la seroconversión. La mediana del día de seroconversión tanto para IgG como para IgM fue de 13 días después de la aparición de los síntomas. No se encontró asociación entre los niveles de IgG en meseta y las características clínicas (Largo 2020).

¿Todos los individuos asintomáticos desarrollan anticuerpos? Probablemente no. Entre cinco casos asintomáticos, sólo uno generó respuesta específica de anticuerpos contra SARS-CoV-2 en las primeras 4 semanas (Yongchen 2020).

En conjunto, la prueba de anticuerpos no es sólo una herramienta epidemiológica. También puede ayudar en el diagnóstico. Se verá en los próximos meses cómo evoluciona la respuesta de anticuerpos humanos al SARS-CoV-2 con el tiempo y cómo esta respuesta y los títulos se correlacionan con la inmunidad. También es concebible que en algunos pacientes (por ejemplo, aquellos con inmunodeficiencia), la respuesta de anticuerpos siga siendo reducida.

## Radiología

### Tomografía axial computarizada de tórax

La tomografía axial computarizada (TAC) puede desempeñar un papel tanto en el diagnóstico como en la evaluación de la extensión y el seguimiento de la enfermedad. La tomografía computarizada del tórax tiene una sensibilidad relativamente alta para el diagnóstico de COVID-19 (Ai 2020, Fang 2020). Sin embargo, alrededor de la mitad de los pacientes pueden tener una TAC normal durante los primeros 1-2 días después de la aparición de los síntomas (Bernheim 2020). Por otro lado, se hizo evidente precozmente en la pandemia actual que una proporción considerable de pacientes subclínicos (exploraciones realizadas antes de la aparición de los síntomas) ya pueden tener hallazgos patológicos en la TAC (Chan 2020, Shi 2020). En algunos de estos pacientes que, a pesar de mostrar hallazgos patológicos de TAC característicos de neumonía, la PCR en hisopos nasofaríngeos fue negativo (Xu 2020). Por otro lado, la mitad de los pacientes que más tarde desarrollan neumonía morfológicamente visible por TAC, tuvieron una tomografía computarizada normal en los primeros 1-2 días tras la aparición de los síntomas (Bernheim 2020).

Sin embargo, no se debe sobreestimar el valor de la tomografía computarizada del tórax. La recomendación de algunos investigadores chinos de incluir la TAC como parte integral en el diagnóstico de COVID-19 ha dado lugar a duras críticas, especialmente de expertos de los países occidentales. Los estudios chinos han estado expuestos a errores y deficiencias significativas. En vista del alto esfuerzo y también por el riesgo de infección del personal, muchos expertos rechazan estrictamente el cribado general con TAC en pacientes infectados por SARS-CoV-2 o en aquellos con sospecha de infección (Esperanza 2020, Raptis 2020). Según la recomendación de la Sociedad Británica de Radiología, que hizo intentos de incorporar la TAC en los algoritmos de diagnóstico para los diagnósticos COVID-19, el valor de esta prueba sigue sin estar claro, incluso si la PCR da negativo o no está disponible (Nair 2020, Rodrigues 2020). Sólo se debe realizar una tomografía computarizada del tórax ante la existencia de complicaciones o diagnósticos diferenciales (Raptis 2020).

En estudios ciegos, los radiólogos de China y Estados Unidos han intentado diferenciar la neumonía COVID-19 de otras neumonías virales. La especificidad era bastante alta, la sensibilidad mucho inferior (Bai 2020). Un metaanálisis reciente encontró una alta sensibilidad, pero baja especificidad (Kim 2020). La sensibilidad de la TAC se vio afectada por la distribución de la gravedad de la enfermedad, la proporción de pacientes con comorbilidades y la proporción de pacientes asintomáticos. En áreas con baja prevalencia, la tomografía computarizada torácica tuvo un valor predictivo positivo bajo (1,5-30,7%).

Si son patológicas, las imágenes suelen mostrar afectación bilateral, con múltiples opacidades irregulares o en vidrio esmerilado con distribución subpleural en múltiples

lóbulos bilaterales. Las lesiones pueden mostrar una superposición significativa con las del SRAS y el MERS (Hosseiny 2020).

Una revisión sistemática de los hallazgos de imágenes en 919 pacientes encontró como característica más común las opacidades en vidrio esmerilado de tipo multilobar bilateral con una distribución periférica o posterior, principalmente en los lóbulos inferiores y con menos frecuencia dentro del lóbulo medio derecho (Salehi 2020). En esta revisión, se encontró una presentación inicial atípica de opacidades consolidadas superpuestas a opacidades en vidrio esmerilado en un número menor de casos, principalmente en la población de edad avanzada. El engrosamiento septal, la bronquiectasia, el engrosamiento pleural y la afectación subpleural fueron menos frecuentes, principalmente en las etapas posteriores de la enfermedad. El derrame pleural, el derrame pericárdico, la linfadenopatía, la cavitación, el signo de halo en TAC y el neumotórax fueron poco frecuentes (Salehi 2020).

La evolución de la enfermedad en la TAC no se entiende bien. Sin embargo, cuanto más tiempo pase desde la aparición de los síntomas, los hallazgos de TC son más frecuentes, incluyendo la consolidación, la enfermedad bilateral y periférica, una mayor afectación pulmonar total, opacidades lineales, patrón de "pavimentación loca" y el signo de "halo inverso" (Bernheim 2020). Algunos expertos han propuesto que la imagen se puede clasificar en cuatro fases diferentes (Li M 2020). En la fase inicial, surgen múltiples sombras irregulares pequeñas y cambios intersticiales. En la fase progresiva, las lesiones aumentan y se agrandan, desarrollándose en múltiples opacidades en vidrio esmerilado, así como la consolidación infiltrada en ambos pulmones. En la fase grave, se observan consolidaciones pulmonares masivas y "pulmones blancos", pero el derrame pleural es poco frecuente. En la fase disipativa, las opacidades en vidrio esmerilado y las consolidaciones pulmonares se absorbieron por completo, y las lesiones comenzaron a progresar hacia la fibrosis.

En un estudio longitudinal que analizó 366 tomografías computarizadas en serie en 90 pacientes con neumonía COVID-19, el grado de anomalías pulmonares avanzó rápidamente y alcanzó su punto máximo durante los días de enfermedad 6-11 (Wang Y 2020). El patrón predominante de anomalías después de la aparición de los síntomas en este estudio fue la opacidad en vidrio esmerilado (45-62%). A medida que la neumonía avanza, las áreas de lesiones se agrandan y se convierten en consolidaciones difusas en ambos pulmones en pocos días (Guan 2020).

La mayoría de los pacientes dados de alta tenían enfermedad residual en las tomografías computarizadas finales (Wang Y 2020). Se necesitan estudios con un seguimiento más prolongado para evaluar el daño pulmonar permanente o a largo plazo, incluida la fibrosis, como se observa con las infecciones por SRAS y MERS. Se espera que la fibrosis pulmonar sea el principal factor que conduce a la disfunción pulmonar y a la disminución de la calidad de vida en los supervivientes de COVID-19 después de la recuperación. Se necesita más investigación sobre la correlación de los hallazgos de TC con la gravedad clínica y la progresión, el valor predictivo de la TAC basal o los

cambios temporales para el resultado de la enfermedad, y las secuelas de la lesión pulmonar aguda inducida por COVID-19 (Lee 2020).

Cabe destacar que la tomografía computarizada del tórax no se recomienda en todos los pacientes con COVID-19, especialmente en aquellos que están lo suficientemente bien como para ser enviados a casa o con períodos sintomáticos cortos (< 2 días). En caso de COVID-19, un gran número de pacientes con infección o sospecha de infección abarrotan los hospitales. Como consecuencia, la carga de trabajo de examen del departamento de radiología aumenta considerablemente. Debido a que la ruta de transmisión del SARS-CoV-2 es a través de gotas respiratorias y transmisión de contacto cercano, se debe evitar la tomografía computarizada innecesaria. An et al ofrece una visión general de la prevención y el control de la epidemia COVID-19 en el departamento de radiología.

### Ecografía, PET y otras técnicas

Algunos expertos han postulado que la ecografía pulmonar puede ser útil, ya que puede permitir la ejecución concomitante de examen clínico e imágenes pulmonares junto a la cama por el mismo médico (Buonsenso 2020, Soldati 2020). Las posibles ventajas de la ecografía incluyen la portabilidad, la evaluación a nivel de la cama del paciente, la seguridad y la posibilidad de repetir el examen durante el seguimiento. La experiencia especialmente de Italia con la ecografía pulmonar ha mejorado la evaluación de la afectación pulmonar, y también puede reducir el uso de radiografías de tórax y TAC. Un sistema de puntuación se emplea por región y patrón ecográfico (Vetrugno 2020). Sin embargo, el papel diagnóstico y pronóstico de esta técnica en COVID-19 es incierto.

Tampoco está claro si existe alguna utilidad clínica potencial de otras técnicas de diagnóstico por imágenes, como la 18F-FDG PET/TAC en el diagnóstico diferencial de casos complejos (Deng 2020, Qin 2020).

En pacientes con síntomas neurológicos, a menudo se realiza una resonancia magnética cerebral. En 27 pacientes, los hallazgos por imágenes más frecuentes fueron anomalías corticales en las secuencias de imagen FLAIR (37%), acompañadas de restricción de difusión cortical o mejora leptomeningeal (Kandemirli 2020). Sin embargo, el curso clínico complejo que incluye comorbilidades, la larga estancia de la UCI con regímenes multifarmacológicos y la dificultad respiratoria con episodios de hipoxia pueden actuar como factores de confusión y será difícil de establecer una clara relación causa-efecto entre la infección por COVID-19 y los hallazgos de la RMN.

## References

- Ai T, Yang Z, Hou H, et al. **Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases.** *Radiology.* 2020 Feb 26;200642. PubMed: <https://pubmed.gov/32101510>. Full-text: <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200642>
- Amanat F, Nguyen T, Chromikova V, et al. **Serological assay to detect SARS-CoV-2 seroconversion in humans.** Full-text: <https://doi.org/10.1101/2020.03.17.20037713>
- An P, Ye Y, Chen M, Chen Y, Fan W, Wang Y. **Management strategy of novel coronavirus (COVID-19) pneumonia in the radiology department: a Chinese experience.** *Diagn Interv Radiol.* 2020 Mar 25. PubMed: <https://pubmed.gov/32209526>. Full-text: <https://doi.org/10.5152/dir.2020.20167>
- Atkinson B, Petersen E. **SARS-CoV-2 shedding and infectivity.** *Lancet.* 2020 Apr 15. pii: S0140-6736(20)30868-0. PubMed: <https://pubmed.gov/32304647>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30868-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30868-0)
- Bai HX, Hsieh B, Xiong Z, et al. **Performance of radiologists in differentiating COVID-19 from viral pneumonia on chest CT.** *Radiology.* 2020;200823. [PMID: 32155105] doi:10.1148/radiol.2020200823
- Bai HX, Hsieh B, Xiong Z, et al. **Performance of radiologists in differentiating COVID-19 from viral pneumonia on chest CT.** *Radiology.* 2020 Mar 10;200823. Full-text: <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200823>
- Bai Y, Yao L, Wei T, et al. **Presumed Asymptomatic Carrier Transmission of COVID-19.** *JAMA.* 2020 Feb 21. PubMed: <https://pubmed.gov/32083643>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2565>
- Bernheim A, Mei X, Huang M, Yang Y, et al. **Chest CT Findings in Coronavirus Disease-19 (COVID-19): Relationship to Duration of Infection.** *Radiology.* 2020 Feb 20;200463. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200463>.
- Buonsenso D, Pata D, Chiaretti A. **COVID-19 outbreak: less stethoscope, more ultrasound.** *Lancet Respir Med.* 2020 Mar 20. PubMed: <https://pubmed.gov/32203708>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30120-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30120-X)
- Cereda D, Tirani M, Rovida F, et al. **The early phase of the COVID-19 outbreak in Lombardy, Italy.** <https://arxiv.org/ftp/arxiv/papers/2003/2003.09320.pdf>. Accessed 27 March 2020.
- Chan JF, Yip CC, To KK, et al. **Improved molecular diagnosis of COVID-19 by the novel, highly sensitive and specific COVID-19-RdRp/Hel real-time reverse transcription-polymerase chain reaction assay validated in vitro and with clinical specimens.** *J Clin Microbiol.* 2020 Mar 4. PubMed: <https://pubmed.gov/32132196>. Full-text: <https://doi.org/10.1128/JCM.00310-20>
- Chan JF, Yuan S, Kok KH, et al. **A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster.** *Lancet.* 2020 Feb 15;395(10223):514-523. PubMed: <https://pubmed.gov/31986261>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30154-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30154-9)
- Chang L, Zhao L, Gong H, Wang L, Wang L. **Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 RNA Detected in Blood Donations.** *Emerg Infect Dis.* 2020 Apr 3;26(7). PubMed: <https://pubmed.gov/32243255>. Full-text: <https://doi.org/10.3201/eid2607.200839>
- Chen C, Gao G, Xu Y, et al. **SARS-CoV-2–Positive Sputum and Feces After Conversion of Pharyngeal Samples in Patients With COVID-19.** *Ann Intern Med.* 2020, March 30. Full-text: <https://annals.org/aim/fullarticle/2764036/sars-cov-2-positive-sputum-feces-after-conversion-pharyngeal-samples>
- Cheng MP, Papenburg J, Desjardins M, et al. **Diagnostic Testing for Severe Acute Respiratory Syndrome-Related Coronavirus-2: A Narrative Review.** *Ann Intern Med.* 2020 Apr 13. pii: 2764737. PubMed: <https://pubmed.gov/32282894>. Full-text: <https://doi.org/10.7326/M20-1301>.
- Corman VM, Landt O, Kaiser M, et al. **Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR.** *Euro Surveill.* 2020 Jan;25(3). PubMed: <https://pubmed.gov/31992387>. Full-text: <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.3.2000045>
- Deng Y, Lei L, Chen Y, Zhang W. **The potential added value of FDG PET/CT for COVID-19 pneumonia.** *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2020 Mar 21. PubMed: <https://pubmed.gov/32198615>. Full-text: <https://doi.org/10.1007/s00259-020-04767-1>
- Fang Y, Zhang H, Xie J, et al. **Sensitivity of Chest CT for COVID-19: Comparison to RT-PCR.** *Radiology.* 2020 Feb 19;200432. PubMed: <https://pubmed.gov/32073353>. Full-text: <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200432>

- Groß R, Conzelmann C, Müller JA, et al. **Detection of SARS-CoV-2 in human breastmilk.** *Lancet.* 2020 Jun 6;395(10239):1757-1758. PubMed: <https://pubmed.gov/32446324>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31181-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31181-8)
- Guan W, Liu J, Yu C. **CT Findings of Coronavirus Disease (COVID-19) Severe Pneumonia.** *AJR Am J Roentgenol.* 2020 Mar 24;W1-W2. PubMed: <https://pubmed.gov/32208010>. Full-text: <https://doi.org/10.2214/AJR.20.23035>
- Gudbjartsson DF, Helgason A, Jonsson H, et al. **Spread of SARS-CoV-2 in the Icelandic Population.** *N Engl J Med.* 2020 Apr 14. PubMed: <https://pubmed.gov/32289214>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2006100>.
- Guo L, Ren L, Yang S, et al. **Profiling Early Humoral Response to Diagnose Novel Coronavirus Disease (COVID-19).** *Clin Infect Dis.* 2020 Mar 21. PubMed: <https://pubmed.gov/32198501>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa310>
- Guo WL, Jiang Q, Ye F, et al. **Effect of throat washings on detection of 2019 novel coronavirus.** *Clin Infect Dis.* 2020 Apr 9. pii: 5818370. PubMed: <https://pubmed.gov/32271374>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa416>.
- Gupta S, Parker J, Smits S, Underwood J, Dolwani S. **Persistent viral shedding of SARS-CoV-2 in faeces - a rapid review.** *Colorectal Dis.* 2020 May 17. PubMed: <https://pubmed.gov/32418307>. Full-text: <https://doi.org/10.1111/codi.15138>
- Han MS, Byun JH, Cho Y, Rim JH. **RT-PCR for SARS-CoV-2: quantitative versus qualitative.** *Lancet Infect Dis.* 2020 May 20:S1473-3099(20)30424-2. PubMed: <https://pubmed.gov/32445709>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30424-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30424-2)
- Hao W. **Clinical Features of Atypical 2019 Novel Coronavirus Pneumonia with an initially Negative RT-PCR Assay.** *J Infect.* 2020 Feb 21. PubMed: <https://pubmed.gov/32092387>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.02.008>
- He X, Lau EHY, Wu P, et al. **Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19.** *Nat Med.* 2020 Apr 15. pii: 10.1038/s41591-020-0869-5. PubMed: <https://pubmed.gov/32296168>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0869-5>.
- Hope MD, Raptis CA, Henry TS. **Chest Computed Tomography for Detection of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Don't Rush the Science.** *Ann Intern Med.* 2020 Apr 8. pii: 2764546. PubMed: <https://pubmed.gov/32267912>. Full-text: <https://doi.org/10.7326/M20-1382>.
- Hosseiny M, Kooraki S, Gholamrezaezhad A, Reddy S, Myers L. **Radiology Perspective of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Lessons From Severe Acute Respiratory Syndrome and Middle East Respiratory Syndrome.** *AJR Am J Roentgenol.* 2020 Feb 28:1-5. PubMed: <https://pubmed.gov/32108495>. Full-text: <https://doi.org/10.2214/AJR.20.22969>
- Huang Y, Chen S, Yang Z, et al. **SARS-CoV-2 Viral Load in Clinical Samples of Critically Ill Patients.** *Am J Respir Crit Care Med.* 2020 Apr 15. PubMed: <https://pubmed.gov/32293905>. Full-text: <https://doi.org/10.1164/rccm.202003-0572LE>
- Joung J, Ladha A, Saito M, et al. **Point-of-care testing for COVID-19 using SHERLOCK diagnostics.** Full-text: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.05.04.20091231v1>
- Kandemirli SG, Dogan L, Sarikaya ZT, et al. **Brain MRI Findings in Patients in the Intensive Care Unit with COVID-19 Infection.** *Radiology.* 2020 May 8:201697. PubMed: <https://pubmed.gov/32384020>. Full-text: <https://doi.org/10.1148/radiol.2020201697>
- Kim H, Hong H, Yoon SH. **Diagnostic Performance of CT and Reverse Transcriptase-Polymerase Chain Reaction for Coronavirus Disease 2019: A Meta-Analysis.** *Radiology.* 2020 Apr 17:201343. PubMed: <https://pubmed.gov/32301646>. Full-text: <https://doi.org/10.1148/radiol.2020201343>
- Krammer F, Simon V. **Serology assays to manage COVID-19.** *Science* 15 May 2020. Full-text: <https://doi.org/10.1126/science.abc1227>
- Kucirka LM, Lauer SA, Laeyendecker O, et al. **Variation in False-Negative Rate of Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction-Based SARS-CoV-2 Tests by Time Since Exposure.** *Annals Int Med* 2020, May 13. Full-text: <https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/M20-1495>
- Kwon SY, Kim EJ, Jung YS, Jang JS, Cho NS. **Post-donation COVID-19 identification in blood donors.** *Vox Sang.* 2020 Apr 2. PubMed: <https://pubmed.gov/32240537>. Full-text: <https://doi.org/10.1111/vox.12925>

- Lan L, Xu D, Ye G, et al. Positive RT-PCR Test Results in Patients Recovered From COVID-19. *JAMA*. 2020 Feb 27. PubMed: <https://pubmed.gov/32105304>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2783>
- Lee EYP, Ng MY, Khong PL. **COVID-19 pneumonia: what has CT taught us?** *Lancet Infect Dis*. 2020 Apr;20(4):384-385. PubMed: <https://pubmed.gov/32105641>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30134-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30134-1)
- Li M, Lei P, Zeng B, et al. **Coronavirus Disease (COVID-19): Spectrum of CT Findings and Temporal Progression of the Disease**. *Acad Radiol*. 2020 Mar 20. pii: S1076-6332(20)30144-6. PubMed: <https://pubmed.gov/32204987>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.acra.2020.03.003>
- Li Y, Xia L. **Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Role of Chest CT in Diagnosis and Management**. *AJR Am J Roentgenol*. 2020 Mar 4:1-7. PubMed: <https://pubmed.gov/32130038>. Full-text: <https://doi.org/10.2214/AJR.20.22954>
- Li Y, Yao L, Li J, et al. **Stability issues of RT-PCR testing of SARS-CoV-2 for hospitalized patients clinically diagnosed with COVID-19**. *J Med Virol*. 2020 Mar 26. PubMed: <https://pubmed.gov/32219885>. Full-text: <https://doi.org/10.1002/jmv.25786>
- Liu Y, Yan LM, Wan L, et al. **Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19**. *Lancet Infect Dis*. 2020 Mar 19. PubMed: <https://pubmed.gov/32199493>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30232-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30232-2)
- Loeffelholz MJ, Tang YW. **Laboratory diagnosis of emerging human coronavirus infections - the state of the art**. *Emerg Microbes Infect*. 2020 Dec;9(1):747-756. PubMed: <https://pubmed.gov/32196430>. Full-text: <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1745095>
- Long Q, Liu B, Deng H et al. **Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with COVID-19**. *Nat Med* 2020. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0897-1>
- Marty M, Chen K, Verrill KA. **How to Obtain a Nasopharyngeal Swab Specimen**. *NEJM* 2020. April 17, 2020. Full-text: [https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMvcm2010260?query=featured\\_home](https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMvcm2010260?query=featured_home)
- Mathur F, Mathur S. **Antibody Testing For Covid-19: Can It Be Used As A Screening Tool In Areas With Low Prevalence?** *American Journal of Clinical Pathology* 2020, May 15. Full-text: <https://academic.oup.com/ajcp/advance-article/doi/10.1093/ajcp/aqaa082/5837473>
- Mo H, Zeng G, Ren X, et al. **Longitudinal profile of antibodies against SARS-coronavirus in SARS patients and their clinical significance**. *Respirology*. 2006 Jan;11(1):49-53. PubMed: <https://pubmed.gov/16423201>. Full-text: <https://doi.org/10.1111/j.1440-1843.2006.00783.x>
- Nair A, Rodrigues JCL, Hare S, et al. **A British Society of Thoracic Imaging statement: considerations in designing local imaging diagnostic algorithms for the COVID-19 pandemic**. *Clin Radiol*. 2020 May;75(5):329-334. PubMed: <https://pubmed.gov/32265036>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.crad.2020.03.008>
- Okba NMA, Muller MA, Li W, et al. **Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2-Specific Antibody Responses in Coronavirus Disease 2019 Patients**. *Emerg Infect Dis*. 2020 Apr 8;26(7). PubMed: <https://pubmed.gov/32267220>
- Pan Y, Long L, Zhang D, et al. **Potential false-negative nucleic acid testing results for Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 from thermal inactivation of samples with low viral loads**. *Clin Chem*. 2020 Apr 4. pii: 5815979. PubMed: <https://pubmed.gov/32246822>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/clinchem/hvaa091>
- Pan Y, Zhang D, Yang P, Poon LLM, Wang Q. **Viral load of SARS-CoV-2 in clinical samples**. *Lancet Infect Dis*. 2020 Feb 24. PubMed: <https://pubmed.gov/32105638>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30113-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30113-4)
- Qin C, Liu F, Yen TC, Lan X. **(18)F-FDG PET/CT findings of COVID-19: a series of four highly suspected cases**. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2020 Feb 22. PubMed: <https://pubmed.gov/32088847>. Full-text: <https://doi.org/10.1007/s00259-020-04734-w>
- Qiu L, Liu X, Xiao M, et al. **SARS-CoV-2 is not detectable in the vaginal fluid of women with severe COVID-19 infection**. *Clin Infect Dis* 2020, April 2. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa375>
- Qu J, Wu C, Li X. **Profile of IgG and IgM antibodies against severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2)**. *Clinical Infectious Diseases*. 2020. 27 April 2020. ciaa489, <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa489>. Full-text: <https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ciaa489/5825506>
- Raptis CA, Hammer MM, Short RG, et al. **Chest CT and Coronavirus Disease (COVID-19): A Critical Review of the Literature to Date**. *AJR Am J Roentgenol*. 2020 Apr 16:1-4. PubMed: <https://pubmed.gov/32298149>. Full-text: <https://doi.org/10.2214/AJR.20.23202>

- Rodrigues JCL, Hare SS, Edey A, et al. **An update on COVID-19 for the radiologist - A British society of Thoracic Imaging statement.** *Clin Radiol.* 2020 May;75(5):323-325. PubMed: <https://pubmed.gov/32216962>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.crad.2020.03.003>
- Rothe C, Schunk M, Sothmann P, et al. **Transmission of 2019-nCoV Infection from an Asymptomatic Contact in Germany.** *N Engl J Med.* 2020 Mar 5;382(10):970-971. PubMed: <https://pubmed.gov/32003551>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2001468>
- Saito M, Adachi E, Yamayoshi S, et al. **Gargle lavage as a safe and sensitive alternative to swab samples to diagnose COVID-19: a case report in Japan.** *Clin Infect Dis.* 2020 Apr 2. pii: 5815296. PubMed: <https://pubmed.gov/32241023>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa377>
- Salehi S, Abedi A, Balakrishnan S, Gholamrezaezhad A. **Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Systematic Review of Imaging Findings in 919 Patients.** *AJR Am J Roentgenol.* 2020 Mar 14:1-7. PubMed: <https://pubmed.gov/32174129>. Full-text: <https://doi.org/10.2214/AJR.20.23034>
- Scorzolini L, Corpolongo A, Castilletti C, Lalle E, Mariano A, Nicastrì E. **Comment of the potential risks of sexual and vertical transmission of Covid-19 infection.** *Clin Infect Dis.* 2020 Apr 16. pii: 5820874. PubMed: <https://pubmed.gov/32297915>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa445>
- Shi H, Han X, Jiang N, et al. **Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study.** *Lancet Infect Dis.* 2020 Apr;20(4):425-434. PubMed: <https://pubmed.gov/32105637>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30086-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30086-4)
- Soldati G, Smargiassi A, Inchingolo R, et al. **Is there a role for lung ultrasound during the COVID-19 pandemic?** *J Ultrasound Med.* 2020 Mar 20. PubMed: <https://pubmed.gov/32198775>. Full-text: <https://doi.org/10.1002/jum.15284>
- Song C, Wang Y, Li W, et al. **Absence of 2019 Novel Coronavirus in Semen and Testes of COVID-19 Patients.** *Biol Reprod.* 2020 Apr 16. pii: 5820830. PubMed: <https://pubmed.gov/32297920>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/biolre/iaaa050>
- Sun Y, Koh V, Marimuthu K, et al. **Epidemiological and Clinical Predictors of COVID-19.** *Clin Infect Dis.* 2020 Mar 25. pii: 5811426. PubMed: <https://pubmed.gov/32211755>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa322>
- To KK, Tsang OT, Leung WS, et al. **Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study.** *Lancet Infect Dis.* 2020 Mar 23. pii: S1473-3099(20)30196-1. PubMed: <https://pubmed.gov/32213337>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30196-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30196-1)
- Tom MR, Mina MJ. **To Interpret the SARS-CoV-2 Test, Consider the Cycle Threshold Value.** *Clin Infect Dis.* 2020 May 21:ciaa619. PubMed: <https://pubmed.gov/32435816>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa619>
- Torres R, Rinder HM. **Double-Edged Spike: Are SARS-CoV-2 Serologic Tests Safe Right Now?** *Am J Clin Pathol.* 2020 Apr 23. pii: 5823978. PubMed: <https://pubmed.gov/32322898>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/ajcp/aqaa071>
- Vetrugno L, Bove T, Orso D, et al. **Our Italian Experience Using Lung Ultrasound for Identification, Grading and Serial Follow-up of Severity of Lung Involvement for Management of Patients with COVID-19.** *Echocardiography.* 2020 Apr 1. PubMed: <https://pubmed.gov/32239532>. Full-text: <https://doi.org/10.1111/echo.14664>
- Wang W, Xu Y, Gao R, et al. **Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens.** *JAMA.* 2020 Mar 11. pii: 2762997. PubMed: <https://pubmed.gov/32159775>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.3786>
- Wang X, Yao H, Xu X, et al. **Limits of Detection of Six Approved RT-PCR Kits for the Novel SARS-coronavirus-2 (SARS-CoV-2).** *Clin Chem.* 2020 Apr 13. pii: 5819547. PubMed: <https://pubmed.gov/32282874>.
- Wang Y, Dong C, Hu Y, et al. **Temporal Changes of CT Findings in 90 Patients with COVID-19 Pneumonia: A Longitudinal Study.** *Radiology.* 2020 Mar 19:200843. PubMed: <https://pubmed.gov/32191587>. Full-text: <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200843>
- WHO. **Laboratory testing for coronavirus disease (COVID-19) in suspected human cases: interim guidance, 19 March 2020.** Full-text: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331501>

- Wolfel R, Corman VM, Guggemos W, et al. **Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019.** *Nature.* 2020 Apr 1. pii: 10.1038/s41586-020-2196-x. PubMed: <https://pubmed.gov/32235945>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2196-x>
- Wu Y, Guo C, Tang L, et al. **Prolonged presence of SARS-CoV-2 viral RNA in faecal samples.** *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020 Mar 19. pii: S2468-1253(20)30083-2. PubMed: <https://pubmed.gov/32199469>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30083-2](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30083-2)
- Xia J, Tong J, Liu M, Shen Y, Guo D. **Evaluation of coronavirus in tears and conjunctival secretions of patients with SARS-CoV-2 infection.** *J Med Virol.* 2020;1-6. <https://doi.org/10.1002/jmv.25725>.
- Xiang F, Wang X, He X, et al. **Antibody Detection and Dynamic Characteristics in Patients with COVID-19.** *Clin Infect Dis.* 2020 Apr 19. pii: 5822173. PubMed: <https://pubmed.gov/32306047>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa461>
- Xiao AT, Tong YX, Zhang S. **False-negative of RT-PCR and prolonged nucleic acid conversion in COVID-19: Rather than recurrence.** *J Med Virol.* 2020 Apr 9. PubMed: <https://pubmed.gov/32270882>. Full-text: <https://doi.org/10.1002/jmv.25855>
- Xiao DAT, Gao DC, Zhang DS. **Profile of Specific Antibodies to SARS-CoV-2: The First Report.** *J Infect.* 2020 Mar 21. pii: S0163-4453(20)30138-9. PubMed: <https://pubmed.gov/32209385>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.012>
- Xie X, Zhong Z, Zhao W, Zheng C, Wang F, Liu J. **Chest CT for Typical 2019-nCoV Pneumonia: Relationship to Negative RT-PCR Testing.** *Radiology.* 2020 Feb 12:200343. PubMed: <https://pubmed.gov/32049601>. Full-text: <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200343>
- Xu J, Wu R, Huang H, et al. **Computed Tomographic Imaging of 3 Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia With Negative Virus Real-time Reverse-Transcription Polymerase Chain Reaction Test.** *Clin Infect Dis.* 2020 Mar 31. pii: 5814104. PubMed: <https://pubmed.gov/32232429>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa207>
- Xu K, Chen Y, Yuan J, et al. **Factors associated with prolonged viral RNA shedding in patients with COVID-19.** *Clin Infect Dis.* 2020 Apr 9. pii: 5818308. PubMed: <https://pubmed.gov/32271376>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa351>
- Yongchen Z, Shen H, Wang X, et al. **Different longitudinal patterns of nucleic acid and serology testing results based on disease severity of COVID-19 patients.** *Emerg Microbes Infect.* 2020 Apr 20:1-14. PubMed: <https://pubmed.gov/32306864>. Full-text: <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1756699>
- Yu F, Yan L, Wang N, et al. **Quantitative Detection and Viral Load Analysis of SARS-CoV-2 in Infected Patients.** *Clin Infect Dis.* 2020 Mar 28. PubMed: <https://pubmed.gov/32221523>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa345>
- Yuan J, Kou S, Liang Y, Zeng J, Pan Y, Liu L. **PCR Assays Turned Positive in 25 Discharged COVID-19 Patients.** *Clin Infect Dis.* 2020 Apr 8. pii: 5817588. PubMed: <https://pubmed.gov/32266381>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa398>
- Zhao J, Yuan Q, Wang H, et al. **Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019.** *Clin Infect Dis.* 2020 Mar 28. PubMed: <https://pubmed.gov/32221519>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa344>
- Zou L, Ruan F, Huang M, et al. **SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients.** *N Engl J Med.* 2020 Mar 19;382(12):1177-1179. PubMed: <https://pubmed.gov/32074444>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2001737>

## 7. Manifestaciones Clínicas

Christian Hoffmann

Bernd Sebastian Kamps

Después de un tiempo de incubación promedio de alrededor de 5 días (rango: 2-14 días), una infección típica por COVID-19 comienza con tos seca y fiebre leve (38.1–39 ° C o 100.5–102.1 ° F), y a menudo, se acompaña de pérdidas en los sentidos del olfato y gusto.

En la mayoría de los pacientes, COVID-19 sigue siendo leve o moderado, los síntomas se resuelven en una semana y los pacientes suelen recuperarse en casa. Alrededor del 10% de los pacientes permanecen sintomáticos durante la segunda semana. Cuanto más tiempo persistan los síntomas, mayor será el riesgo de desarrollar un curso de la enfermedad más grave que requiere hospitalización, cuidados intensivos y ventilación invasiva. El desenlace de una infección por COVID-19 es a menudo impredecible, especialmente en pacientes mayores con comorbilidades. El cuadro clínico va desde asintomático hasta rápidamente devastador.

En este capítulo analizamos la presentación clínica, incluyendo el período de incubación y pacientes asintomáticos, los síntomas frecuentes y raros, los hallazgos de laboratorio y los factores de riesgo para enfermedad grave. Los hallazgos radiológicos se describen en el capítulo de diagnóstico.

### Período de incubación

Un análisis agrupado de 181 casos confirmados de COVID-19 con exposición identificable y ventana de inicio de síntomas estimó que la mediana del período de incubación fue de 5.1 días con un IC del 95% de 4,5 a 5,8 días (Lauer 2020). Los autores estimaron que el 97.5% de aquellos que desarrollan síntomas lo harán dentro de los 11.5 días (8.2 a 15.6 días) de la infección. Menos del 2.5% de las personas infectadas mostrarán síntomas dentro de 2.2 días, mientras que el inicio de los síntomas ocurrirá dentro de 11.5 días en el 97.5%. Sin embargo, teniendo en cuenta las suposiciones anteriores, 101 de cada 10,000 casos desarrollarán síntomas después de 14 días de seguimiento activo o cuarentena. Otro análisis de 158 casos confirmados fuera de Wuhan estimó un período de incubación con una mediana muy similar de 5.0 días (IC del 95%, 4.4 a 5.6 días), con un rango de 2 a 14 días (Linton 2020). En un análisis detallado de 36 casos vinculados a los primeros tres grupos de transmisión local circunscrita en Singapur, el período de incubación promedio fue de 4 días con un rango de 1-11 días (Pung 2020). En definitiva, el período de incubación de alrededor de 4-6 días es acorde con el de otros coronavirus que causan SARS o MERS (Virlogeux 2016).

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

## Casos asintomáticos

Comprender la frecuencia de los pacientes asintomáticos y el curso temporal de la transmisión asintomática será muy importante para evaluar la dinámica de la enfermedad. Es importante distinguir a aquellos pacientes que permanecerán asintomáticos durante todo el tiempo de infección y aquellos en los que la infección es aún demasiado temprana como para causar síntomas (presintomáticos).

Si bien los médicos deben conocer los casos asintomáticos, el porcentaje real de aquellos es difícil de evaluar. Los mejores datos probablemente provienen de 3.600 personas a bordo del crucero Diamond Princess (Mizumoto 2020) que se convirtieron en actores involuntarios en un “experimento bien controlado” donde los pasajeros y la tripulación formaban una cohorte ambientalmente homogénea. Debido a las condiciones higiénicas insuficientes, > 700 personas se infectaron mientras el barco estaba en cuarentena en el puerto de Yokohama, Japón. Después de realizar pruebas, 328 (51.7%) de los primeros 634 casos confirmados eran asintomáticos. Considerando la variación del período de incubación entre 5.5 y 9.5 días, los autores calcularon la verdadera proporción asintomática en 17.9% (Mizumoto 2020).

De un total de 565 ciudadanos japoneses evacuados de Wuhan, la proporción asintomática se estimó en 42% (Nishiura 2020). De 279 contactos estrechos con pacientes COVID-19 que dieron una PCR positiva, 63 (23%) permanecieron asintomáticos a lo largo de su infección. Cabe destacar que 29 pacientes tuvieron hallazgos anormales de TAC (Wang 2020). En un estudio de cribado realizado en Islandia, el número de pacientes que dieron positivo para sarS-CoV-2, pero sin síntomas fue del 44%, aunque algunos de estos pueden haber sido presintomáticos (Gudbjartsson 2020). En un estudio de cohorte observacional de 199 pacientes infectados en un centro de tratamiento residencial en Corea del Sur, la tasa de pacientes asintomáticos fue del 26% (Noh 2020). El rango de pacientes asintomáticos verdaderos en los estudios publicados hasta la fecha sigue siendo amplio y puede depender de la población que se analizó.

Los pacientes asintomáticos pueden transmitir el virus (Bai 2020, Rothe 2020). En un estudio del norte de Italia, las cargas virales en hisopos nasales entre sujetos asintomáticos y sintomáticos no difirieron significativamente, lo que sugiere el mismo potencial para transmitir el virus (Cereda 2020). De 63 pacientes asintomáticos en Chongqing, 9 (14%) transmitieron el virus a otros (Wang Y 2020). En un brote en un

centro de cuidados a largo plazo, 13/23 residentes que dieron positivo fueron asintomáticos o presintomáticos el día de las pruebas (Kimball 2020). En otro centro de enfermería especializada, de 48 residentes, 27 (56%) fueron asintomáticos en el momento de la prueba positiva. De ellos, 24 posteriormente desarrollaron síntomas, con un tiempo medio hasta el inicio de 4 días (Arons 2020). Hay algunas pruebas de que el desprendimiento de ARN y la carga viral es algo más corto en pacientes asintomáticos (¡no presintomáticos!) (Noh 2020, Yang 2020).

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

## Síntomas

En los últimos meses se ha descrito una gran cantidad de síntomas, lo que indica claramente que el COVID-19 es una enfermedad compleja, que de ninguna manera consiste únicamente en una infección respiratoria. Muchos síntomas son inespecíficos, por lo que el diagnóstico diferencial abarca una amplia gama de infecciones, enfermedades respiratorias y otras enfermedades. Sin embargo, se pueden distinguir diferentes categorías o grupos de síntomas en COVID-19. El grupo de síntomas más común abarca el sistema respiratorio: tos, esputo, dificultad para respirar y fiebre. Otros grupos abarcan los síntomas musculoesqueléticos (mialgia, dolor en las articulaciones, dolor de cabeza y fatiga), síntomas entéricos (dolor abdominal, vómitos y diarrea); y con menos frecuencia, un grupo mucocutáneo.

### Fiebre, tos, dificultad respiratoria o disnea

Hay síntomas en la mayoría de los casos (para sintomáticos, ver más abajo). En los primeros estudios de China (Guan 2020, Zhou 2020), la fiebre fue el síntoma más común en el 88.7%, con una mediana máxima de 38.3 °C; solo el 12.3% tenía una temperatura de > 39 °C. La ausencia de fiebre parece ser algo más frecuente que en el SARS o MERS; la fiebre por sí sola puede no ser suficiente para detectar en el ámbito de la vigilancia pública. El segundo síntoma más común es la tos, que ocurre en aproximadamente dos tercios de todos los pacientes. Entre los supervivientes de COVID-19 grave (Zhou 2020), la mediana de la duración de la fiebre fue de 12,0 días (8-13 días) y la tos persistió durante 19 días (IQR 12-23 días). En un metanálisis de COVID-19 en artículos publicados hasta el 23 de febrero, la fiebre (88,7%), la tos (57,6%) y la disnea (45,6%) fueron las manifestaciones clínicas más frecuentes (Rodríguez-Morales 2020). En otra revisión, los porcentajes correspondientes fueron del 88,5%, 68,6% y 21,9%, respectivamente (Li 2020).

La fiebre y la tos no distinguen entre casos leves y graves ni predicen el curso de COVID-19 (Richardson 2020, Petrilli 2020). Por el contrario, la dificultad para respirar

se ha identificado como un fuerte predictor de la enfermedad grave en estudios más grandes. En una cohorte de 1.590 pacientes, la disnea se asoció con un riesgo casi doble de enfermedad crítica (Liang 2020) y mortalidad (Chen 2020). Otros encontraron tasas más altas de dificultad para respirar y temperatura  $> 39,0$  °C en pacientes de edad avanzada en comparación con pacientes más jóvenes (Lian 2020). En el estudio de Wuhan en pacientes con COVID-19 grave, el análisis multivariante reveló que una tasa respiratoria de  $> 24$  respiraciones por minuto en el momento del ingreso fue mayor en no supervivientes (63% frente a 16%).

En las últimas semanas, se han publicado enormes datos de cohortes de países fuera de China. Sin embargo, casi todos los datos se aplican a los pacientes que fueron ingresados en hospitales, lo que indica sesgo de selección hacia pacientes más graves y sintomáticos.

1. Entre los 20.133 pacientes que fueron ingresados en 208 hospitales de cuidados agudos en el Reino Unido entre el 6 de febrero y el 19 de abril de 2020, los síntomas más comunes fueron tos (69%), fiebre (72%) y dificultad para respirar (71%), mostrando un alto grado de superposición (Docherty 2020).
2. Entre los 5.700 pacientes que fueron ingresados en cualquiera de los 12 hospitales de cuidados agudos de Nueva York entre el 1 de marzo de 2020 y el 4 de abril de 2020, sólo el 30,7% tenía fiebre de  $> 38$  °C. En un 17,3% se encontró una frecuencia respiratoria de  $> 24$  respiraciones por minuto en el momento del ingreso (Richardson 2020).
3. Entre los primeros 1.000 pacientes que se presentaron en la New York-Presbyterian/Columbia University (Argenziano 2019), los síntomas más frecuentes de presentación fueron la tos (73%), la fiebre (73%) y la disnea (63%).

## Síntomas musculoesqueléticos

El grupo de síntomas musculoesqueléticos abarca la mialgia, el dolor articular, el dolor de cabeza y la fatiga. Estos son síntomas frecuentes, que ocurren cada uno en el 15-40% de los pacientes (Argenziano 2019, Docherty 2020, Guan 2020). Aunque desde el punto de vista subjetivo pueden ser muy perturbadores según la percepción del paciente, estos síntomas no nos dicen nada sobre la gravedad del cuadro clínico. Sin embargo, con frecuencia se pasan por alto en la práctica clínica, y el dolor de cabeza merece una atención especial.

Según una revisión reciente (Bolay 2020), se observa dolor de cabeza en el 11-34% de los pacientes hospitalizados COVID-19, ocurriendo en 6-10% como primer síntoma de presentación clínica. Las características significativas son dolor de cabeza bilateral moderado-grave de tipo pulsante o tensional en la región temporo-parietal, frente o periorbital. Las características más llamativas son de inicio repentino a gradual y mala respuesta a analgésicos comunes. Los posibles mecanismos fisiopatológicos incluyen la activación de terminaciones nerviosas periféricas del trigémino por el SARS-CoV-2

directamente o a través de la vasculopatía y/o aumento de las citoquinas proinflamatorias circulantes y la hipoxia.

### Síntomas gastrointestinales

Los experimentos celulares han demostrado que SARS-CoV y SARS-CoV-2 son capaces de infectar los enterocitos (Lamers 2020). La replicación activa se ha demostrado tanto en murciélagos como en organoides intestinales humanos (Zhou 2020). La calprotectina fecal como biomarcador fecal fiable que permite la detección de inflamación intestinal en enfermedades inflamatorias intestinales y colitis infecciosa, se encontró en algunos pacientes y proporciona evidencia de que la infección por SARS-CoV-2 instiga una respuesta inflamatoria en el intestino (Effenberger 2020). Estos hallazgos explican por qué se observan síntomas gastrointestinales en un subconjunto de pacientes y por qué el ARN viral se puede encontrar en hisopos rectales, incluso después de que las pruebas nasofaríngeas se hayan vuelto negativas. En pacientes con diarrea, se detectó ARN viral en las heces con mayor frecuencia (Cheung 2020).

En los estudios chinos, sin embargo, rara vez se veían síntomas gastrointestinales. En un metanálisis de 60 estudios que incluyeron 4.243 pacientes, la prevalencia agrupada de síntomas gastrointestinales fue del 18% (IC del 95%, 12%-25%); la prevalencia fue menor en los estudios en China que en otros países. Al igual que con los síntomas otorrinolaringológicos, sigue sin estar claro si esta diferencia refleja la variación geográfica o las diferencias en la notificación de estos síntomas. Entre los primeros 393 pacientes consecutivos que fueron ingresados en dos hospitales de la ciudad de Nueva York, la diarrea (24%) y las náuseas y vómitos (19%) eran relativamente frecuentes (Goyal 2020). De los 18.605 pacientes ingresados en hospitales del Reino Unido, el 29% de todos los pacientes se quejaron de síntomas entéricos al ingresar, en su mayoría en asociación con síntomas respiratorios; sin embargo, el 4% de todos los pacientes describieron solo los síntomas entéricos (Docherty 2020).

### Síntomas otorrinolaringológicos (incluida la anosmia)

Aunque los síntomas del tracto respiratorio superior como rinorrea, congestión nasal, estornudos y dolor de garganta son relativamente inusuales, ha quedado claro en pocas semanas que la anosmia y la hiposmia son signos importantes de la enfermedad (Luers 2020). Curiosamente, estos síntomas otorrinolaringológicos parecen ser mucho más comunes en Europa que en Asia. Sin embargo, todavía no está claro si se trata de una diferencia real o si esas molestias en la fase inicial en China no se registraron lo suficientemente bien. Ahora hay muy buenos datos de Europa: el estudio más grande hasta la fecha encontró que 1.754/2.013 pacientes (87%) refirieron anosmia, mientras que 1.136 (56%) presentaron disfunción del gusto. La mayoría de los pacientes tenían pérdida de olor después de otros síntomas generales y otorrinolaringológicos (Lechien 2020). La duración media de la disfunción olfatoria fue de 8,4 días. Las mujeres parecen

estar más afectadas que los varones. La prevalencia de la pérdida del olfato y la disfunción del sabor fue mayor de lo que se había informado anteriormente y puede caracterizarse por diferentes formas clínicas. La anosmia puede no estar relacionada con la obstrucción o inflamación nasal. Cabe destacar que sólo dos tercios de los pacientes que refieren síntomas olfatorios y que tenían pruebas objetivas del olfato tuvieron resultados anormales.

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

Entre un total de 18.401 participantes de los Estados Unidos y el Reino Unido que notificaron síntomas potenciales en una aplicación para teléfonos inteligentes y se habían sometido a una prueba SARS-CoV-2, la proporción de participantes que refirieron pérdida de olor y sabor fue mayor en aquellos con un resultado positivo de la prueba (65 vs 22%). Una combinación de síntomas, incluyendo anosmia, fatiga, tos persistente y pérdida de apetito fue apropiada para identificar a las personas con COVID-19 (Menni 2020).

En conjunto, los síntomas otorrinolaringológicos no indican gravedad, pero son indicadores importantes para la infección por SARS-CoV-2.

## Síntomas y problemas cardiovasculares

Cada vez hay más evidencias de efectos directos e indirectos del SARS-CoV-2 en el corazón, especialmente en pacientes con enfermedades cardíacas preexistentes (Bonow 2020). EL SARS-CoV-2 tiene el potencial de infectar cardiomiocitos, pericitos y fibroblastos a través de la vía ECA2 que conduce a lesiones miocárdicas directas, pero esa secuencia fisiopatológica sigue sin estar probada (Hendren 2020). Una segunda hipótesis para explicar la lesión miocárdica relacionada con COVID -19 se centra en el exceso de citoquinas y/o mecanismos mediados por anticuerpos. También se ha demostrado que el receptor ECA2 está ampliamente expresado en las células endoteliales y que la infección directa por SARS-CoV-2 de la célula endotelial es posible, lo que conduce a la inflamación endotelial difusa (Varga 2020). Hay casos de exámenes post mortem que indican una fuerte disfunción vascular inducida por el virus (Menter 2020).

Clínicamente, COVID-19 puede manifestarse con un síndrome cardiovascular agudo (llamado "ACovCS"). Se han descrito numerosos casos con ACovCS, no sólo con dolores torácicos típicos, sino también con manifestaciones cardiovasculares muy diversas. La troponina es un parámetro importante (ver más abajo). En una serie de casos de 18 pacientes con COVID-19 que tenían una elevación del segmento ST, hubo variabilidad en la presentación, una alta prevalencia de enfermedad no obstructiva y un mal pronóstico. 6/9 pacientes sometidos a angiografía coronaria tenían enfermedad obstructiva. Cabe destacar que los 18 pacientes tenían niveles elevados de dímero D (Bangalore 2020).

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

## Trombosis, embolismo

Las anomalías de la coagulación ocurren con frecuencia en asociación con COVID-19, lo que complica el manejo clínico. Numerosos estudios han informado sobre un número increíblemente alto de tromboembolismo venoso, especialmente en aquellos con COVID-19 grave. La coagulopatía inicial de COVID-19 presenta una elevación prominente de los productos de degradación del dímero D y fibrina/fibrinógeno, mientras que las anomalías en el tiempo de protrombina, el tiempo parcial de tromboplastina y los recuentos de plaquetas son relativamente poco frecuentes (excelente revisión: Connors 2020). Se sugiere el cribado de la prueba de coagulación, incluida la medición de los niveles de dímero D y fibrinógeno.

Pero, ¿cuáles son los mecanismos? Algunos estudios han encontrado embolia pulmonar con o sin trombosis venosa profunda, así como la presencia de trombos recientes en el plexo venoso prostático en pacientes sin antecedentes de TEP, lo que sugiere coagulopatía de novo en estos pacientes con COVID-19. Otros han destacado cambios acordes con la trombosis que ocurren dentro de la circulación arterial pulmonar, en ausencia de una aparente embolia (buena revisión: Deshpande 2020). Algunos estudios han indicado hipercoagulabilidad grave en lugar de coagulopatía de consumo (Spiezia 2020).

Algunos de los estudios clave se enumeran aquí:

De 240 pacientes (109 en estado crítico) ingresados en hospitales estadounidenses, el tromboembolismo venoso fue diagnosticado en 31 pacientes (28%)  $8 \pm 7$  días después del ingreso. Los autores concluyen que la profilaxis química rutinaria del tromboembolismo venoso puede ser inadecuada (Maatman 2020).

- En un estudio de un solo centro de Ámsterdam sobre 198 casos hospitalizados, las incidencias acumuladas de tromboembolismo a los 7 y 21 días fueron del 16% y del 42%. En 74 pacientes con UCI, la incidencia acumulada fue del 59% a los 21 días, a

pesar de la profilaxis de la trombosis. Los autores recomiendan realizar ecografías de compresión de cribado en la UCI cada 5 días (Middeldorp 2020).

- De 143 pacientes hospitalizados con COVID-19, 66 pacientes desarrollaron trombosis venosa profunda de las extremidades inferiores (46%), entre ellos 23 con trombosis venosa profunda proximal (Zhang L 2020). Los pacientes con trombosis venosa profunda eran mayores y tenían un índice de oxigenación más bajo, una mayor tasa de lesión cardíaca y peor pronóstico. El análisis multivariado encontró una puntuación 3-5 en la escala CURB-65 (OR 6.1), una puntuación  $\geq 4$  en la escala de predicción de Padua (OR 4.0) y una concentración de dímero D  $>1.0$  g/ml (OR 5.8) que se asocian con trombosis venosa profunda.
- Entre los primeros 107 pacientes COVID-19 ingresados en la UCI por neumonía en Lille, Francia, los autores identificaron 22 (21%) casos de embolia pulmonar. En el momento del diagnóstico, 20/22 estaban recibiendo tratamiento antitrombótico profiláctico (UFH o LWMH) de acuerdo con las pautas actuales en pacientes en estado crítico.
- En 100 pacientes con COVID-19 grave, se encontró una prevalencia del 23% para embolia pulmonar (PE) (Grillet 2020). La embolia pulmonar se diagnosticó a una media de 12 días a partir de la aparición de los síntomas. En el análisis multivariable, el requisito de ventilación mecánica se mantuvo asociado con la embolia pulmonar aguda.
- En un estudio prospectivo de Francia, 64/150 (43%) pacientes fueron diagnosticados con complicaciones tromboticas clínicamente relevantes. Los autores abogan por objetivos de anticoagulación más elevados en pacientes en estado crítico (Helms 2020).
- Los resultados de la autopsia de 12 pacientes muestran que 7/12 tenían trombosis venosa profunda. La embolia pulmonar fue la causa directa de muerte en cuatro casos (Wichmann 2020).
- El examen cuidadoso de los pulmones de pacientes con COVID-19 fallecidos reveló que 7 pacientes que murieron de síndrome de dificultad respiratoria aguda secundario a la gripe A mostraron características vasculares distintivas. Los pulmones COVID-19 mostraron lesiones endoteliales graves asociadas con la presencia de virus intracelulares y membranas celulares alteradas. El análisis histológico de los vasos pulmonares mostró trombosis generalizada con microangiopatía. Los microtrombos capilares alveolares y la cantidad de crecimiento de los vasos fueron 9 y casi 3 veces más frecuentes que en la gripe, respectivamente (Ackermann 2020).
- Se han descrito cinco casos de accidente cerebrovascular de gran tamaño que ocurrieron en pacientes más jóvenes (de 33 a 49 años, 2 sin ningún factor de riesgo) (Oxley 2020).

- Se han descrito cinco casos de inestabilidad hemodinámica profunda debido al desarrollo de cor pulmonale agudo, entre ellos 4 menores de 65 años de edad (Creel-Bulos 2020).

Existe un debate muy controvertido sobre una posible correlación entre el uso de ibuprofeno y el mayor riesgo de desarrollo de tromboembolismo venoso. Según una revisión reciente (Arjomandi 2020), la causalidad entre los efectos del ibuprofeno y el tromboembolismo venoso sigue siendo especulativa. El papel del ibuprofeno a nivel vascular sigue sin estar claro, así como si el ibuprofeno es capaz de interactuar con SARS-CoV-2 mecánicamente. Sin embargo, los autores recomiendan consideraciones cuidadosas para evitar la dosis alta de ibuprofeno en sujetos con riesgo particular de eventos tromboembólicos.

## Síntomas neurológicos

La propensión neuroinvasiva se ha demostrado como una característica común de los coronavirus humanos. La neuroinvasión viral puede lograrse por varias vías, incluyendo la transferencia transináptica a través de las neuronas infectadas, la entrada a través del nervio olfatorio, la infección del endotelio vascular o la migración de leucocitos a través de la barrera hematoencefálica (revisión: Zubair 2020). Con respecto al SARS-CoV2, los primeros síntomas como los olfatorios (ver arriba), deben evaluarse más a fondo para la afectación del SNC. Es posible que se puedan presentar posibles complicaciones neurológicas tardías en pacientes curados con COVID-19 (Baig 2020). Una serie de casos observacionales retrospectivos encontró 78/214 pacientes (36%) con manifestaciones neurológicas que van desde síntomas bastante específicos (pérdida del sentido del olfato o del gusto, miopatía y accidente cerebrovascular) hasta síntomas más inespecíficos (dolor de cabeza, baja conciencia, mareos o convulsiones). Queda por ver si estos síntomas más inespecíficos son manifestaciones de la enfermedad en sí (Mao 2020).

Existen varias series observacionales de características neurológicas específicas como el síndrome de Guillain-Barré (Toscano 2020) o el síndrome de Miller Fisher y la polineuritis cranialis (Gutiérrez-Ortiz 2020).

Especialmente en los pacientes con COVID-19 grave, los síntomas neurológicos son frecuentes. En una serie observacional de 58 pacientes, el Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda (SDRA) debido a la infección por SARS-CoV-2 se asoció con encefalopatía, agitación y confusión prominentes y signos del tracto corticoespinal. Los pacientes con COVID-19 pueden experimentar delirio, confusión, agitación y alteración de la conciencia, así como síntomas de depresión, ansiedad e insomnio (revisión: Rogers 2020). Sigue sin estar claro cuáles de estas características se deben a la encefalopatía crítica relacionada con la enfermedad, las citoquinas o el efecto o la retirada de medicamentos, y qué características son específicas de la infección por SARS-CoV-2 (Helms 2020).

## Síntomas dermatológicos

Numerosos estudios han informado sobre manifestaciones cutáneas observadas en el contexto de COVID-19. El fenómeno más prominente, los llamados "dedos del pie de COVID", son lesiones similares a los sabañones que aparecen principalmente en áreas acrales. Estas lesiones pueden ser dolorosas (a veces picazón, a veces asintomáticas) y pueden representar el único síntoma o manifestaciones tardías de la infección por SARS-CoV-2. Cabe destacar que en la mayoría de los pacientes con "dedos del pie de COVID", la enfermedad es abarca de leve a moderada. Se especula que las lesiones son causadas por inflamación en las paredes de los vasos sanguíneos, o por pequeños microcoágulos en la sangre. Sin embargo, aún no se conoce si los "dedos del pie de COVID" representan un trastorno de coagulación o una reacción de hipersensibilidad. Además, en muchos pacientes, la PCR SARS-CoV-2 fue negativa (o no se hizo) y las pruebas de serología (para probar la relación) aún están pendientes. Estudios clave:

- Dos patrones diferentes de lesiones acro-isquémicas agudas pueden superponerse (Fernandez-Nieto 2020). El patrón similar al sabañón estuvo presente en 95 pacientes (72,0%). Se caracteriza por máculas rojas a violetas, placas y nódulos, generalmente en las zonas distales de los dedos de los pies. El patrón de eritema multiforme estuvo presente en 37 pacientes (28,0%).
- Clínicamente, se describen cinco tipos de lesiones cutáneas (Galvan 2020): áreas acrales de eritema con vesículas o pústulas (pseudo-chilblain) (19%), otras erupciones vesiculares (9%), lesiones urticariales (19%), erupciones maculopapulares (47%) y livido o necrosis (6%). Las erupciones vesiculares aparecen temprano en el curso de la enfermedad (15% antes de otros síntomas). El patrón de pseudo-sabañón aparece frecuentemente tarde en la evolución de la enfermedad COVID-19 (59% después de otros síntomas).
- En una serie de casos en 22 pacientes adultos con lesiones similares a la varicela (Marzano 2020), las características típicas fueron la afectación constante del tronco, generalmente la distribución dispersa y el prurito leve/ausente, estando este último en línea con la mayoría de los exantemas virales, pero no como la verdadera varicela. Las lesiones generalmente aparecieron 3 días después de los síntomas sistémicos y desaparecieron en el día 8.
- Tres casos de COVID-19 presentaban úlceras en la cavidad oral, con dolor, gingivitis descamativa y ampollas (Martin Carreras-Presas 2020).

Otros informes de casos incluyen la erupción papuloescamosa en dedos (Sánchez 2020) y la erupción cutánea petequial (Díaz-Guimaraens 2020, Quintana-Castanedo 2020). Sin embargo, debe tenerse en cuenta que no todas las erupciones cutáneas o manifestaciones cutáneas observadas en pacientes con COVID-19 pueden atribuirse al virus. Se deben considerar las coinfecciones o complicaciones médicas. Los exámenes mucocutáneos completos, los análisis de otras características clínicas sistémicas o características del huésped, y la correlación histopatológica serán vitales para entender

los mecanismos fisiopatológicos de lo que estamos viendo en la piel (Revisión: [Madigan 2020](#)).

## Riñones e hígado

SARS-CoV-2 tiene un organotropismo más allá del tracto respiratorio, incluyendo los riñones y el hígado. Los investigadores han cuantificado la carga viral SARS-CoV-2 en compartimentos renales definidos con precisión mediante el uso de microdissección tisular de 6 pacientes que se sometieron a autopsia ([Puelles 2020](#)). Tres de estos 6 pacientes tenían una carga viral detectable SARS-CoV-2 en todos los compartimentos renales examinados, con focalización preferencial en las células glomerulares. El tropismo renal es una explicación potencial de los nuevos signos clínicos comúnmente notificados de lesión renal en pacientes con COVID-19, incluso en pacientes con infección por SARS-CoV-2 que no están gravemente enfermos ([Zhou 2020](#)). Los datos recientes indican que la afectación renal es más frecuente de lo descrito en los primeros estudios. De los primeros 1.000 pacientes que se presentaron en la NewYork-Presbyterian/Columbia University, 236 fueron admitidos o trasladados a unidades de cuidados intensivos ([Argenziano 2019](#)). De ellos, el 78,0% (184/236) desarrollaron una lesión renal aguda y el 35,2% (83/236) necesitaban diálisis. Concomitantemente, el 13,8% de todos los pacientes y el 35,2% de los pacientes de las unidades de cuidados intensivos requirió diálisis hospitalaria, lo que llevó a una escasez de equipo necesario para la diálisis y la terapia de reemplazo renal continuo.

Uno de los estudios más grandes, que evaluó la lesión hepática en 2.273 pacientes positivos con SARS-CoV-2, encontró que el 45% tenía una lesión hepática leve, un 21% moderada y un 6,4% de lesión hepática grave. En el análisis multivariable, la lesión hepática aguda grave se asoció significativamente con marcadores inflamatorios elevados, incluyendo ferritina e IL-6. El pico de ALT se asoció significativamente con la muerte o el alta hospitalaria (OR 1,14,  $p=0,044$ ), control de la edad, índice de masa corporal, diabetes, hipertensión, intubación y terapia de reemplazo renal ([Phipps 2020](#)).

## Manifestaciones oculares y atípicas

Las manifestaciones oculares también son comunes. En una serie de casos de China, 12/38 pacientes (32%, más comunes en casos graves) tenían manifestaciones oculares consistentes con conjuntivitis, incluyendo hiperemia conjuntival, quemosis, epífora o aumento de las secreciones. Dos pacientes tuvieron resultados positivos de PCR a partir de hisopos conjuntivos ([Wu 2020](#)). La retina también puede verse afectada, como se ha demostrado mediante tomografía de coherencia óptica (OCT), una técnica de imagen no invasiva que es útil para demostrar cambios subclínicos de la retina. Doce pacientes adultos mostraron lesiones hiper-reflectantes a nivel de la célula ganglionar y las capas plexiformes internas, sobre todo, con más prominencia en el haz papilomacular en ambos ojos ([Marinho 2020](#)).

Otras presentaciones clínicas nuevas y a veces desconcertantes han surgido (y surgirán) en la pandemia actual. Existen informes de casos de síntomas no específicos, especialmente en la población de edad avanzada, lo que subraya la necesidad de realizar pruebas exhaustivas en la pandemia actual (Nickel 2020).

## Hallazgos de laboratorio

Los hallazgos de laboratorio más evidentes en el primer gran estudio de cohortes de China (Guan 2020) se muestran en la Tabla 1. Al ingreso, la linfocitopenia estaba presente en el 83,2% de los pacientes, la trombocitopenia en el 36,2% y la leucopenia en el 33,7%. En la mayoría de los pacientes, la proteína C reactiva se elevó a niveles moderados; menos comunes fueron los niveles elevados de alanina aminotransferasa y dímero-D. La mayoría de los pacientes tienen valores normales de procalcitonina al ingreso.

**Tabla 1.** Porcentaje de síntomas en el primer gran estudio de cohortes de China (Guan 2020). La gravedad de la enfermedad se clasificó según los protocolos de actuación de la Sociedad Torácica Americana (Metlay 2019).

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

## Inflamación

Los parámetros que indican inflamación como la PCR elevada y procalcitonina son hallazgos muy frecuentes. Se ha propuesto que sean factores de riesgo importantes para la gravedad y mortalidad de la enfermedad (Chen 2020). Por ejemplo, en un análisis multivariado de una cohorte retrospectiva de 1.590 sujetos hospitalizados con COVID-19 en toda China, una procalcitonina  $> 0,5$  ng/ml en el momento del ingreso tuvo una HR para la mortalidad del 8,7 (95% IC:3,4-22,3). En 359 pacientes, la PCR funcionó mejor que otros parámetros (edad, recuento de neutrófilos, recuento de plaquetas) en la predicción de resultados adversos. Además, el nivel de PCR sérica de admisión se identificó como un discriminador moderado de la gravedad de la enfermedad (Lu 2020). De 5.279 casos confirmados en un gran centro médico de Nueva York, el 52% de ellos ingresados en hospital, una PCR  $> 200$  se asoció más fuertemente (odds ratio 5.1) con enfermedad crítica que la edad o comorbilidades (Pettrilli 2019).

En un estudio observacional retrospectivo de 69 pacientes con COVID-19 grave, la disminución de los niveles de interleucina-6 (IL-6) estuvo estrechamente relacionada con la eficacia del tratamiento, mientras que el aumento de la IL-6 indicó exacerbación de la enfermedad. Los autores concluyeron que el cambio dinámico de los niveles de IL-6 puede utilizarse como marcador en el control de la enfermedad en pacientes con COVID-19 grave (Liu 2020). Se observaron altos niveles de IL-6 e IL-8 durante el tratamiento en pacientes con enfermedad grave o crítica y se correlacionó con una disminución del recuento de linfocitos en otro estudio en 326 pacientes de China (Zhang 2020). Los determinantes de la gravedad de la enfermedad parecían provenir principalmente de factores del huésped como la edad, la linfocitopenia y su tormenta de citoquinas asociada.

## Hallazgos hematológicos: linfocitos, plaquetas

La linfocitopenia y el agotamiento transitorio, pero grave, de las células T es una característica bien conocida del SRAS (He 2005). En COVID-19, la linfopenia es también una de las características hematológicas más prominentes. La linfopenia puede ser predictiva para la progresión (Ji 2020) y los pacientes con COVID-19 grave presentan una linfocitopenia inferior a  $1500/\mu\text{l}$  casi el 100% de las veces (Guan 2020). No es sólo el recuento total de linfocitos. Cada vez hay más evidencia de agotamiento transitorio de las células T. Especialmente el recuento reducido de células T CD4+ y CD8+ tras el ingreso fue predictivo de la progresión de la enfermedad en un estudio más amplio (Zhang 2020). En otro gran estudio sobre pacientes COVID-19, las células T CD3+, CD4+ y CD8+, pero también las células NK disminuyeron significativamente en pacientes con COVID-19 y se relacionó con la gravedad de la enfermedad. Según los autores, los recuentos de células T CD4+ y CD8+ se pueden utilizar como marcadores de diagnóstico de COVID-19 y predictores de la gravedad de la enfermedad (Jiang 2020).

Otro hallazgo hematológico común es el recuento bajo de plaquetas que puede tener diferentes causas (Revisión: [Xu 2020](#)). Se han notificado casos de manifestaciones hemorrágicas y trombocitopenia grave que responden a las inmunoglobulinas con bastante rapidez con una respuesta sostenida durante semanas ([Ahmed 2020](#)).

### **Hallazgos cardíacos: Troponina**

Dada la afectación cardíaca especialmente en casos graves (ver arriba), no es sorprendente que los parámetros cardíacos sean frecuentemente elevados. Un metanálisis de 341 pacientes encontró que los niveles de troponina I cardíaca se incrementan significativamente sólo en pacientes con COVID-19 grave ([Lippi 2020](#)). En 179 pacientes con COVID-19, la troponina cardíaca  $\geq 0,05$  ng/ml fue predictiva para la mortalidad ([Du 2020](#)). En un enorme estudio de cohortes de Nueva York, la troponina se asoció fuertemente con una enfermedad crítica ([Petrilli 2019](#)). Sin embargo, queda por ver si los niveles de troponina se pueden utilizar como un factor de pronóstico. Recientemente se publicó un examen exhaustivo de la interpretación de los niveles elevados de troponina en COVID-19 ([Chapman 2020](#)).

### **Coagulación: dímero D, tiempo de tromboplastina parcial activado (aPTT)**

Varios estudios han evaluado el parámetro de coagulación dímero D en la progresión de COVID-19. Entre 279 pacientes en los que el dímero D se midió durante diez días consecutivos después del ingreso, los cambios dinámicos se correlacionan positivamente con el pronóstico ([Li 2020](#)). En el estudio de Wuhan, todos los pacientes que sobrevivieron tenían un bajo dímero D durante la hospitalización, mientras que los niveles en no supervivientes tendieron a aumentar bruscamente en el día 10. En un análisis multivariado, la concentración de dímero D  $> 1$  g/ml siguió siendo el único hallazgo de laboratorio que se asoció significativamente con la muerte en el hospital, con una odds ratio de 18,4 (2,6-129,  $p=0,003$ ). Sin embargo, el dímero D tiene asociación con mortalidad en pacientes con sepsis y muchos pacientes murieron de sepsis ([Zhou 2020](#)).

En una proporción considerable de pacientes, se puede encontrar un aPTT prolongado. De 216 pacientes con SARS-CoV-2, este fue el caso en 44 (20%). De ellos, 31/34 (91%) dieron positivo en los ensayos de anticoagulantes lúpico. Como esto no está asociado con una tendencia al sangrado, se recomienda que la tPT prolongada no debe ser una barrera para el uso de terapias de anticoagulación en la prevención y tratamiento de la trombosis venosa ([Bowles 2020](#)). Otra serie de casos de 22 pacientes con insuficiencia respiratoria aguda presentan una hipercoagulabilidad grave en lugar de una coagulopatía de consumo. La formación y polimerización de la fibrina pueden predisponer a la trombosis y correlacionarse con un peor resultado ([Spiezia 2020](#)).

## Hallazgos de laboratorio como factor de riesgo

No es muy sorprendente que los pacientes con enfermedad grave tuvieran anomalías de laboratorio más prominentes que aquellos con enfermedad no grave. Todavía no está claro cómo un solo parámetro puede ser de valor clínico, ya que casi todos los estudios fueron retrospectivos e incontrolados. Además, el número de pacientes fue bajo en muchos estudios. Sin embargo, hay algunos patrones que pueden ser útiles en la práctica clínica. Los factores de riesgo de laboratorio son:

- PCR elevada, procalcitonina, interleucina-6 y ferritina.
- Linfocitopenia, depleción de células T CD4 y células T CD8, leucocitosis.
- Dímero D elevado y troponina.
- LDH elevada.

## Clasificación clínica

No existe una clasificación clínica ampliamente aceptada o válida para COVID-19. El estudio clínico más grande distinguió entre casos severos y no graves ([Guan 2020](#)), de acuerdo con las pautas de diagnóstico y tratamiento para adultos con neumonía adquirida en la comunidad, publicado por la “American Thoracic Society” y la “Infectious Diseases Society of America” ([Metlay 2019](#)). En estas definiciones validadas, los casos graves incluyen un criterio principal o tres o más criterios menores. Los criterios menores son frecuencia respiratoria > 30 respiraciones / min, relación PaO<sub>2</sub> / FIO<sub>2</sub> <250, infiltrados multilobulares, confusión / desorientación, uremia, leucopenia, recuento bajo de plaquetas, hipotermia, hipotensión que requiere reanimación con fluidoterapia. Los criterios principales comprenden shock séptico con necesidad de vasopresores o insuficiencia respiratoria que requiera ventilación mecánica.

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

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

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

## Resultados y consecuencias

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

## Tasas de letalidad

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

Dividir solo el número de muertes entre el número total de casos confirmados no es apropiado. Por ejemplo, el 30 de mayo, la tasa de letalidad entre los 30 países más afectados (en términos de números absolutos) osciló entre 0.07 (Singapur) y 16.7 (Bélgica). Dentro de los 10 países más afectados, el rango fue de 1.15 (Rusia) a 15.3 (Francia).

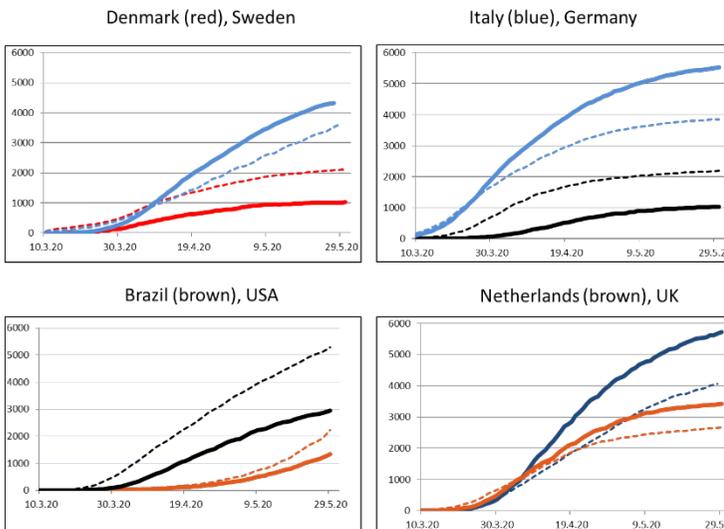
El panorama es mucho más complejo y estos cálculos simples sin duda no reflejan la verdadera mortalidad en cada país sin tener en cuenta otras tres cuestiones:

1. Las políticas para realizar pruebas en un país y las capacidades del mismo. Este es el factor más importante. Cuantas menos personas se realicen la prueba (todas las personas, solo los pacientes sintomáticos, solo los que tienen síntomas graves) mayor será la mortalidad. En Alemania, los sistemas para hacer pruebas y los recursos de laboratorio se pusieron en funcionamiento rápidamente (Stafford 2020).

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

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

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



**Figura 1.** Personas que dieron positivo (por cada millón de habitantes, se corresponde con la línea discontinua) y muertes (por cada 10 millones de habitantes, se corresponde con la línea continua).

La "mortalidad" alcanza el 10% en el punto donde las curvas se cruzan. This has happened for countries such as UK, Italy or Sweden, but is unlikely for others like Germany, Switzerland or USA.

## **Tasa de letalidad entre los profesionales sanitarios y entre las poblaciones bien definidas**

En las poblaciones bien vigiladas en las que la subinformación es poco probable o puede determinarse en gran medida, las tasas de mortalidad pueden reflejar mejor la "verdadera" tasa de letalidad de COVID-19. Esto se aplica a los trabajadores sanitarios, pero también a las poblaciones de brotes "bien definidos" (limitados). Las bajas tasas de mortalidad en estas poblaciones son notables.

En un amplio estudio de 3.387 profesionales sanitarios de China infectados con SARS-CoV-2, sólo 23 han muerto, lo que equivale a una mortalidad del 0,68%. La mediana de edad era de 55 años (rango: 29 a 72), y 11 de los 23 trabajadores fallecidos eran médicos jubilados que habían sido llamados para contribuir en la pandemia (Zhan 2020). Actualmente, hay estudios en los EE.UU. que han encontrado tasas similares, las estimaciones de mortalidad fueron del 0.3-0.6% (CDC 2020). De los 27 profesionales sanitarios que han muerto de COVID-19 hasta mediados de abril, 18 tenían más de 54 años de edad. Las bajas tasas generales de mortalidad probablemente se debieron al hecho de que los profesionales sanitarios eran más jóvenes y sanos, pero también a que se habían sometido a pruebas antes y con mayor frecuencia.

También aprenderemos más de los brotes limitados que afectan a poblaciones homogéneas, como cruceros y portaaviones. Los brotes en estos microcosmos flotantes son desafortunados, pero los experimentos informativos nos dicen mucho sobre la transmisión y el curso natural de la enfermedad en poblaciones bien definidas. Actualmente se están llevando a cabo dos grandes "estudios de campo involuntarios": alrededor de 1.140 marineros estaban infectados en el portaaviones estadounidense Theodore Roosevelt (un soldado ya ha muerto, nueve fueron hospitalizados) y más de 1.080 pacientes COVID-19 en el portaaviones francés Charles de Gaulle. Estas poblaciones son probablemente jóvenes, sanas y corresponden más a la población general. Seguirán las investigaciones detalladas.

Los datos más válidos parecen provenir del crucero Diamond Princess. A 31 de mayo, el número total de infectados llegó a 712, y 13 pacientes han muerto a causa de la enfermedad, lo que llevó a una tasa de letalidad del 1,8%. Sin embargo, esta tasa aún puede aumentar, ya que al menos 4 pacientes estaban en estado grave (Moriarty 2020). Cabe destacar que alrededor del 75% de los pacientes del Diamond Princess tenían 60 años o más, muchos de ellos tenían ochenta años. Proyectando la tasa de letalidad del Diamond Princess en la estructura de edad de la población general, es obvio que la tasa de mortalidad puede ser mucho menor en otras poblaciones más amplias. La mortalidad estaría en un rango de 0,2-0,4 %.

## Edad avanzada

Desde el comienzo de la epidemia, la vejez se ha identificado como un factor de riesgo importante para la gravedad de la enfermedad (Huang 2020, Guan 2020). En Wuhan, había una dependencia clara y considerable de la edad en las infecciones sintomáticas (susceptibilidad) y en relación al riesgo de muerte (letalidad) (Wu 2020). En el informe resumido del CDC chino, se encontró una tasa de mortalidad del 2,3%, lo que representa 1.023 entre 44.672 casos confirmados (Wu 2020). La mortalidad aumentó notablemente en las personas mayores. En los casos de 70 a 79 años, la tasa de letalidad fue del 8,0% y los casos en los mayores de 80 años mostraron un 14,8% de tasa de letalidad.

En las últimas semanas, esto ha sido visto y confirmado por casi todos los estudios publicados en todo el mundo. En casi todos los países, los grupos de edad de 80 años de edad contribuyen a más del 90% de todos los casos de muerte.

- En un gran registro que analiza la epidemia en el Reino Unido en 20.133 pacientes, la mediana de edad de los 5.165 pacientes (26%) que murieron en el hospital de COVID-19 era de 80 años (Docherty 2020).
- Entre 1.591 pacientes ingresados en la UCI en Lombardía, Italia, los pacientes mayores (> 63 años) tenían una mortalidad notablemente mayor que los pacientes más jóvenes (36% vs 15%). De 362 pacientes mayores de 70 años, la mortalidad fue del 41% (Grasselli 2020).
- Según el Instituto Nacional Italiano de Salud, un análisis de los primeros 2.003 casos de muerte, la mediana de edad fue de 80,5 años. Sólo 17 (0,8%) tenían 49 años o menos, y el 88% eran mayores de 70 años (Livingston 2020).
- El análisis detallado de la mortalidad por todas las causas en los puntos de infección más activos en Italia mostró que la desviación en las muertes por todas las causas en comparación con años anteriores durante los picos epidémicos fue impulsada en gran medida por el aumento de las muertes entre las personas mayores, especialmente en los hombres (Piccininni 2020, Michelozzi 2020).
- En 5.700 pacientes ingresados en hospitales de Nueva York, hubo un aumento dramático de la mortalidad entre los grupos de edad avanzada, alcanzando el 61% (122/199) en los hombres y el 48% (115/242) en mujeres mayores de 80 años (Richardson 2020).
- En un brote del condado de King, Washington, se observaron un total de 167 casos confirmados en 101 residentes (mediana de edad 83 años) de un centro de atención a largo plazo, en 50 trabajadores de la salud (HCW, mediana de edad de 43 años) y 16 visitantes. La tasa de letalidad de los residentes fue del 33,7% (34/101) y del 0% entre los profesionales de la salud (McMichael 2020).

No hay duda de que la vejez es, sin duda, el factor de riesgo más importante para la mortalidad. Los países que no protegen a su población de edad avanzada por diferentes

razones (como Italia, Bélgica o Suecia) se enfrentan a una mayor tasa de letalidad, mientras que los que no tienen muchos pacientes mayores infectados por el SARS-CoV-2 (como la República de Corea, Singapur y Australia) tienen tasas notablemente más bajas.

## Otros factores de riesgo para la enfermedad grave

Además de la edad avanzada, se han evaluado muchos factores de riesgo de enfermedad grave y mortalidad en la pandemia actual. Los primeros estudios de China encontraron comorbilidades como la hipertensión, las enfermedades cardiovasculares y la diabetes asociadas con enfermedades graves y la muerte (Guan 2020). Entre 1.590 pacientes hospitalizados de China continental, después de ajustarse la edad y al estado de tabaquismo, la EPOC (hazard ratio, 2,7), la diabetes (1,6), la hipertensión (1,6) y la neoplasia maligna (3,5) fueron factores de riesgo de alcanzar las variables clínicas (Guan 2020). Decenas de estudios adicionales también han abordado factores de riesgo (Shi 2020, Zhou 2020). Las puntuaciones de riesgo que han sido propuestas principalmente por los investigadores chinos son tan numerosas que no se pueden discutir aquí. Se derivaron principalmente de datos no controlados, su relevancia clínica sigue siendo limitada.

Durante las últimas semanas, varios estudios realizados fuera de China han encontrado que la obesidad es un factor de riesgo importante (Goyal 2020, Petrilli 2019). Entre los primeros 393 pacientes consecutivos que fueron ingresados en dos hospitales en la ciudad de Nueva York, los pacientes obesos eran más propensos a requerir ventilación mecánica. La obesidad también fue un factor de riesgo importante en Francia (Caussy 2020) o en Singapur, especialmente en pacientes más jóvenes (Ong 2020). Se está discutiendo el tabaquismo como factor de riesgo, así como la EPOC, las enfermedades renales y muchos otros (véase el capítulo de comorbilidades). Entre los 1.150 adultos que fueron ingresados en dos hospitales de la ciudad de Nueva York con COVID-19 en marzo, la edad avanzada, la enfermedad cardíaca crónica (HR ajustada 1.76) y la enfermedad pulmonar crónica (2,94) se asociaron de forma independiente con la mortalidad hospitalaria (Cummings 2020).

Los datos de registro hasta ahora más grandes de diferentes partes del mundo se muestran en el Cuadro 3. Un hallazgo sorprendente de estos estudios es la menor mortalidad en pacientes mujeres, un fenómeno observado en todos los datos disponibles. Hay algunas pruebas de que existen diferencias por sexo en las características clínicas y el pronóstico y que la presencia de comorbilidades es de menor impacto en las mujeres (Meng 2020). Se ha especulado que la mayor vulnerabilidad en los hombres se debe a la presencia de inflamación sistémica subclínica, sistema inmune comprometido, regulación a la baja de la ECA2 y envejecimiento biológico acelerado (Bonaf 2020).

El principal problema de todos los estudios publicados hasta la fecha es que sus datos incontrolados están sujetos a confusión y que no demuestran causalidad. Aún más importante: Cuanto más grandes son los números, más imprecisa es la definición de una comorbilidad dada. ¿Qué es una "enfermedad cardíaca crónica"? ¿Una hipertensión leve

y bien controlada o una cardiomiopatía grave? La manifestación clínica y la relevancia de cierta comorbilidad pueden ser muy heterogéneas (véase también el capítulo de comorbilidades).

Cada vez hay más pruebas de que los factores sociodemográficos juegan un papel importante. Muchos estudios no se ajustaron a estos factores. Por ejemplo, en una gran cohorte de 3.481 pacientes en Luisiana, el seguro público (Medicare o Medicaid), la residencia en un área de bajos ingresos y la obesidad se asociaron con mayores probabilidades de ingreso hospitalario (Price-Haywood 2020). Una cuidadosa investigación de la epidemia de la ciudad de Nueva York reveló que el Bronx, que tiene la mayor proporción de minorías raciales/étnicas, la mayoría de las personas que viven en la pobreza, y los niveles más bajos de logro educativo, tenía tasas más altas (casi dos veces) de hospitalización y muerte relacionadas con COVID-19 que los otros 4 distritos de Nueva York: Brooklyn, Manhattan, Queens y Staten Island (Wadhera 2020).

En conjunto, grandes estudios de registro han encontrado hazard ratios ligeramente elevadas de mortalidad para múltiples comorbilidades (Tabla 3). Parece, sin embargo, que la mayoría de los pacientes con condiciones preexistentes son capaces de controlar y erradicar el virus. Las comorbilidades juegan un papel importante en aquellos que no se resuelven y que no limitan la enfermedad a una infección del tracto respiratorio superior y que desarrollan neumonía. Frente a la devastación que COVID-19 puede infligir no sólo en los pulmones, sino en muchos órganos, incluyendo vasos sanguíneos, corazón y riñones (buena revisión: Wadman 2020), parece plausible que una disminución de la capacidad cardiovascular y pulmonar empeore el resultado clínico en estos pacientes.

Sin embargo, en este momento, sólo podemos especular sobre el papel preciso de las comorbilidades y sus mecanismos para contribuir a la gravedad de la enfermedad.

¿Hay una mayor susceptibilidad? En un gran estudio basado en la población de Italia, los pacientes con COVID-19 tuvieron una mayor prevalencia basal de enfermedades y enfermedades cardiovasculares (hipertensión, cardiopatía coronaria, insuficiencia cardíaca y enfermedad renal crónica). La incidencia también se incrementó en pacientes con hospitalizaciones previas para enfermedades cardiovasculares o no cardiovasculares (Mancia 2020). Un gran estudio de Reino Unido encontró algunas evidencias de posibles factores sociodemográficos asociados con una prueba positiva, incluyendo la privación de recursos, la densidad de población, la etnia y la enfermedad renal crónica (Lusignan 2020). Sin embargo, incluso estos estudios bien dirigidos no pueden descartar completamente el sesgo de sospecha de diagnóstico (probablemente fuerte). Los pacientes con comorbilidades podrían ser más propensos a ser evaluados y seleccionados para las pruebas SARS-CoV-2 de acuerdo con las pautas. Dado el alto número de brotes nosocomiales, también pueden tener un mayor riesgo de infección, sólo debido a las mayores tasas de hospitalización.

**Tabla 3.** Edad y comorbilidades en un gran estudio de registro (Docherty 2020), proporcionando análisis multivariados y ratios de riesgo.

Hazard Ratio (95% CI)	Reino Unido, n = 15,194
	Muerte
Edad 50-59 vs < 50	2.63 (2.06-3.35)
Edad 60-69 vs < 50	4.99 (3.99-6.25)
Edad 70-79 vs < 50	8.51 (6.85-10.57)
Edad > 80 vs < 50	11.09 (8.93-13.77)
Mujer	0.81 (0.75-0.86)
Enfermedad cardíaca crónica	1.16 (1.08-1.24)
Enfermedad pulmonar crónica	1.17 (1.09-1.27)
Enfermedad renal crónica	1.28 (1.18-1.39)
Hipertensión	
Diabetes	1.06 (0.99-1.14)
Obesidad	1.33 (1.19-1.49)
Trastorno neurológico crónico	1.18 (1.06-1.29)
Demencia	1.40 (1.28-1.52)
Malignidad	1.13 (1.02-1.24)
Enfermedad hepática moderada/grave	1.51 (1.21-1.88)

## Predisposición

COVID-19 muestra un curso extremadamente variable, desde completamente asintomático hasta fulminantemente mortal. En algunos casos afecta a las personas jóvenes y aparentemente sanas, para quienes la gravedad de la enfermedad no es causada por la edad ni por ninguna comorbilidad – sólo piensa en el médico chino Li Wenliang, que murió a la edad de 34 años de COVID-19 (ver capítulo Cronología). Hasta ahora, sólo se pueden hacer suposiciones. La notable heterogeneidad de los patrones de la enfermedad desde un punto de vista clínico, radiológico e histopatológico ha llevado a la especulación de que las respuestas idiosincrásicas de los pacientes individuales pueden estar en parte relacionadas con variaciones genéticas subyacentes (von der Thusen 2020). Algunos informes preliminares sugieren que este es el caso.

- Por ejemplo, un informe de Irán describe a tres hermanos de 54 a 66 años que murieron de COVID-19 después de menos de dos semanas de progreso fulminante. Los tres habían estado sanos anteriormente, sin enfermedades subyacentes (Yousefzadegan 2020).
- En un examen post mortem de 21 casos de COVID-19, el 65% de los pacientes fallecidos presentaron el grupo sanguíneo A. El grupo sanguíneo A puede estar asociado con el fallo de microcirculación pulmonar y coagulopatías. Otra explicación

podría ser la interacción directa entre el antígeno A y la proteína viral S, facilitando así la entrada del virus a través de ECA2 (Menter 2020).

- Investigadores del Reino Unido han investigado las asociaciones entre los alelos ApoEε4 y la gravedad por COVID-19, utilizando los datos del Biobanco de Reino Unido (Kuo 2020). Los homocigotos para ApoEε4ε4 eran más propensos a dar positivos en la prueba de COVID-19 (relación de probabilidades 2.31, IC del 95%: 1.65-3.24) en comparación con los homocigotos ε3ε3. El alelo ApoEε4ε4 aumentó los riesgos de infección grave por COVID-19, independientemente de la demencia preexistente, las enfermedades cardiovasculares y la diabetes tipo 2. Esta interesante observación debe ser confirmada (y explicada).

Además de la predisposición genética, deben tenerse en cuenta otras posibles razones de un curso severo: la cantidad de exposición viral (¿probablemente alta para Li Wenliang?), la vía por la que el virus entra en el cuerpo y, en última instancia, también la virulencia del patógeno y una posible inmunidad (parcial) de enfermedades virales anteriores. Inhalar un gran número de virus profundamente que conduce rápidamente a un alto número de virus en el sistema pulmonar podría ser mucho peor que llevar una pequeña cantidad de virus de la mano a la nariz. En este caso, el sistema inmunitario en las vías respiratorias superiores puede tener mucho más tiempo para limitar la propagación a los pulmones y otros órganos. Pero esto sigue siendo especulación y tendrá que ser investigado en los próximos meses.

## Sistemas de salud sobrecargados

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

La pesadilla de recursos insuficientes es actualmente la realidad en el norte de Italia. En Italia, el 15 de marzo, las cifras de muertes acumuladas excedieron por primera vez las de los ingresos a las unidades de cuidados intensivos, una clara señal de un colapso del sistema de atención médica. Otros países o regiones enfrentarán la misma situación pronto.

## Reactivaciones, reinfecciones

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

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

Además, los estudios en animales sugieren que la reinfección es muy poco probable (Chandrashekar 2020). Después del aclaramiento viral inicial y al día 35 después de la infección viral inicial, 9 macacos rhesus fueron expuestos nuevamente a las mismas dosis de virus que se utilizaron para la infección primaria. Se observó ARN viral muy limitado en el lavado broncoalveolar en el día 1, sin ARN viral detectado en otros momentos posteriores. Estos datos muestran que la infección por SARS-CoV-2 indujo inmunidad protectora contra la reexposición en primates no humanos.

Las reactivaciones, así como las nuevas infecciones rápidas serían muy inusuales, especialmente para los coronavirus. Si se realiza una gran cantidad de pruebas, usted encontrará un número de estos pacientes que se vuelven positivos de nuevo después de la PCR negativa repetida y la convalecencia clínica. Es probable que el fenómeno esté sobrevalorado. La mayoría de los pacientes se vuelven sanos de todos modos; además, no está claro si la renovada positividad en la PCR es sinónimo de infectividad.

## Perspectiva para el futuro

En los próximos meses, los estudios serológicos darán una idea más clara del número real de pacientes asintomáticos y aquellos con síntomas inusuales. Más importante aún, tenemos que aprender más sobre los factores de riesgo de enfermedad grave para adaptar las estrategias de prevención. La edad avanzada es el principal factor de riesgo pero no el único. Recientemente, en el Reino Unido un paciente de 106 años con COVID-19 se recuperó por completo. Deben dilucidarse los mecanismos precisos de cómo las

comorbilidades (y las comedificaciones) pueden contribuir a un mayor riesgo de un curso de enfermedad grave. Los estudios genéticos e inmunológicos tienen que revelar la susceptibilidad y la predisposición para los cursos graves y leves. ¿Quién está realmente en riesgo? ¿Quién no? Poner en cuarentena solo a los mayores es demasiado fácil.

## References

- Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, et al. **Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19.** N Engl J Med. 2020 May 21. PubMed: <https://pubmed.gov/32437596>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2015432>
- Ahmed MZ, Khakwani M, Venkatasari I, et al. **Thrombocytopenia as an initial manifestation of Covid-19; Case Series and Literature review.** Br J Haematol. 2020 May 5. PubMed: <https://pubmed.gov/32369609>. Full-text: <https://doi.org/10.1111/bjh.16769>
- Argenziano MG, Bruce SL, Slater CL, et al. **Characterization and clinical course of 1000 patients with coronavirus disease 2019 in New York: retrospective case series.** BMJ. 2020 May 29;369:m1996. PubMed: <https://pubmed.gov/3247188> 4. Full-text: <https://doi.org/10.1136/bmj.m1996>
- Arjomandi Rad A, Vardanyan R, Tas NR. **Ibuprofen and thromboembolism in SARS-COV2.** J Thromb Haemost. 2020 May 16. PubMed: <https://pubmed.gov/32415902>. Full-text: <https://doi.org/10.1111/jth.14901>
- Arons MM, Hatfield KM, Reddy SC, et al. **Presymptomatic SARS-CoV-2 Infections and Transmission in a Skilled Nursing Facility.** N Engl J Med. 2020 May 28;382(22):2081-2090. PubMed: <https://pubmed.gov/32329971>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2008457>
- Bai Y, Yao L, Wei T, et al. **Presumed Asymptomatic Carrier Transmission of COVID-19.** JAMA. 2020 Feb 21. pii: 2762028. PubMed: <https://pubmed.gov/32083643>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2565>
- Baig AM. **Neurological manifestations in COVID-19 caused by SARS-CoV-2.** CNS Neurosci Ther. 2020 Apr 7. PubMed: <https://pubmed.gov/32266761>. Full-text: <https://doi.org/10.1111/cns.13372>
- Bangalore S, Sharma A, Slotwiner A, et al. **ST-Segment Elevation in Patients with Covid-19 - A Case Series.** N Engl J Med. 2020 Apr 17. PubMed: <https://pubmed.gov/32302081>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2009020>
- Berlin I, Thomas D, Le Faou AL, Cornuz J. **COVID-19 and smoking.** Nicotine Tob Res. 2020 Apr 3. pii: 5815378. PubMed: <https://pubmed.gov/32242236>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/ntn/ntaa059>
- Bolay H, Gul A, Baykan B. **COVID-19 is a Real Headache!** Headache 2020 May 15. PubMed: <https://pubmed.gov/32412101>. Full-text: <https://doi.org/10.1111/head.13856>
- Bonafè M, Prattichizzo F, Giuliani A, Storci G, Sabbatinelli J, Olivieri F. **Inflamm-aging: Why older men are the most susceptible to SARS-CoV-2 complicated outcomes.** Cytokine Growth Factor Rev. 2020 May 3;S1359-6101(20)30084-8. PubMed: <https://pubmed.gov/32389499>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2020.04.005>
- Bonow RO, Fonarow GC, O'Gara PT, Yancy CW. **Association of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) With Myocardial Injury and Mortality.** JAMA Cardiol. 2020 Mar 27. pii: 2763844. PubMed: <https://pubmed.gov/32219362>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1105>
- Bowles L, Platon S, Yartey N, et al. **Lupus Anticoagulant and Abnormal Coagulation Tests in Patients with Covid-19.** NEJM May 5, 2020. DOI: 10.1056/NEJMc2013656. Full-text: [https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2013656?query=featured\\_home](https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2013656?query=featured_home)
- Caussy C, Pattou RF, Wallet F, et al. **Prevalence of obesity among adult inpatients with COVID-19 in France.** Lancet Diabetes Endocrinology 2020, May 18. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30160-1](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30160-1) – [https://www.thelancet.com/journals/landia/article/PIIS2213-8587\(20\)30160-1/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/landia/article/PIIS2213-8587(20)30160-1/fulltext)
- CDC Covid Response Team. **Characteristics of Health Care Personnel with COVID-19 - United States, February 12-April 9, 2020.** MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020 Apr 17;69(15):477-481. PubMed: <https://pubmed.gov/32298247>. Full-text: <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6915e6>

- Cereda D, Tirani M, Rovida F, et al. **The early phase of the COVID-19 outbreak in Lombardy, Italy.** <https://arxiv.org/ftp/arxiv/papers/2003/2003.09320.pdf>. Accessed 27 March 2020.
- Chandrashekar A, Liu J, Martinot AJ, et al. **SARS-CoV-2 infection protects against rechallenge in rhesus macaques.** *Science.* 2020 May 20:eabc4776. PubMed: <https://pubmed.gov/32434946>. Full-text: <https://doi.org/10.1126/science.abc4776>
- Chapman AR, Bularga A, Mills NL. **High-Sensitivity Cardiac Troponin Can Be An Ally in the Fight Against COVID-19.** *Circulation.* 2020 Apr 6. PubMed: <https://pubmed.gov/32251612>. Full-text: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047008>
- Chen R, Liang W, Jiang M, et al. **Risk factors of fatal outcome in hospitalized subjects with coronavirus disease 2019 from a nationwide analysis in China.** *Chest.* 2020 Apr 15. pii: S0012-3692(20)30710-8. PubMed: <https://pubmed.gov/32304772>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.04.010>
- Cheung KS, Hung IF, Chan PP, et al. **Gastrointestinal Manifestations of SARS-CoV-2 Infection and Virus Load in Fecal Samples from the Hong Kong Cohort and Systematic Review and Meta-analysis.** *Gastroenterology.* 2020 Apr 3. pii: S0016-5085(20)30448-0. PubMed: <https://pubmed.gov/32251668>. Full-text: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.03.065>
- Connors JM, Levy JH. **COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation.** *Blood.* 2020 Apr 27. PubMed: <https://pubmed.gov/32339221>. Full-text: <https://doi.org/10.1182/blood.2020006000>
- Creel-Bulos C, Hockstein M, Amin N, Melhem S, Truong A, Sharifpour M. **Acute Cor Pulmonale in Critically Ill Patients with Covid-19.** *N Engl J Med.* 2020 May 6. PubMed: <https://pubmed.gov/32374956>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2010459>
- Cummings MJ, Baldwin MR, Abrams D, et al. **Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study.** *Lancet.* 2020 May 19:S0140-6736(20)31189-2. PubMed: <https://pubmed.gov/32442528>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31189-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31189-2)
- Deshpande C. **Thromboembolic Findings in COVID-19 Autopsies: Pulmonary Thrombosis or Embolism?** *Annals Int Med* 2020, May 15. Full-text: <https://doi.org/10.7326/M20-3255>
- Diaz-Guimaraens B, Dominguez-Santas M, Suarez-Valle A, et al. **Petechial Skin Rash Associated With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection.** *JAMA Dermatol.* 2020 Apr 30. PubMed: <https://pubmed.gov/32352487>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2020.1741>
- Docherty AB, Harrison EM, Green CA, et al. **Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study.** *BMJ* 2020 May 22; 369:m1985. Full-text: <https://doi.org/10.1136/bmj.m1985> – <https://www.bmj.com/content/369/bmj.m1985>
- Docherty AB, Harrison EM, Green CA, et al. **Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study.** *BMJ* 2020 May 22; 369:m1985. Full-text: <https://doi.org/10.1136/bmj.m1985> – <https://www.bmj.com/content/369/bmj.m1985>
- Du RH, Liang LR, Yang CQ, et al. **Predictors of Mortality for Patients with COVID-19 Pneumonia Caused by SARS-CoV-2: A Prospective Cohort Study.** *Eur Respir J.* 2020 Apr 8. PubMed: <https://pubmed.gov/32269088>. Full-text: <https://doi.org/10.1183/13993003.00524-2020>
- Effenberger M, Grabherr F, Mayr L, et al. **Faecal calprotectin indicates intestinal inflammation in COVID-19.** *Gut.* 2020 Apr 20. PubMed: <https://pubmed.gov/32312790>. Full-text: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-321388>
- Fernandez-Nieto D, Jimenez-Cauhe J, Suarez-Valle A, et al. **Characterization of acute acro-ischemic lesions in non-hospitalized patients: a case series of 132 patients during the COVID-19 outbreak.** *J Am Acad Dermatol.* 2020 Apr 24. PubMed: <https://pubmed.gov/32339703>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.04.093>
- Fried JA, Ramasubbu K, Bhatt R, et al. **The Variety of Cardiovascular Presentations of COVID-19.** *Circulation.* 2020 Apr 3. PubMed: <https://pubmed.gov/32243205>. Full-text: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047164>
- Galvan Casas C, Catala A, Carretero Hernandez G, et al. **Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases.** *Br J Dermatol.* 2020 Apr 29. PubMed: <https://pubmed.gov/32348545>. Full-text: <https://doi.org/10.1111/bjd.19163>
- Gane SB, Kelly C, Hopkins C. **Isolated sudden onset anosmia in COVID-19 infection. A novel syndrome?** *Rhinology.* 2020 Apr 2. pii: 2449. PubMed: <https://pubmed.gov/32240279>. Full-text: <https://doi.org/10.4193/Rhin20.114>

- Goyal P, Choi JJ, Pinheiro LC, et al. **Clinical Characteristics of Covid-19 in New York City.** *N Engl J Med.* 2020 Apr 17. PubMed: <https://pubmed.gov/32302078>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2010419>
- Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, et al. **Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy.** *JAMA.* 2020 Apr 6;323(16):1574-81. PubMed: <https://pubmed.gov/32250385>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.5394>
- Grillet F, Behr J, Calame P, Aubry S, Delabrousse E. **Acute Pulmonary Embolism Associated with COVID-19 Pneumonia Detected by Pulmonary CT Angiography.** *Radiology.* 2020 Apr 23. PubMed: <https://pubmed.gov/32324103>. Full-text: <https://doi.org/10.1148/radiol.2020201544>
- Groß R, Conzelmann C, Müller JA, et al. **Detection of SARS-CoV-2 in human breastmilk.** *Lancet.* 2020 May 21;S0140-6736(20)31181-8. PubMed: <https://pubmed.gov/32446324>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31181-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31181-8)
- Guan WJ, Liang WH, Zhao Y, et al. **Comorbidity and its impact on 1590 patients with Covid-19 in China: A Nationwide Analysis.** *Eur Respir J.* 2020 Mar 26. pii: 13993003.00547-2020. PubMed: <https://pubmed.gov/32217650>. Full-text: <https://doi.org/10.1183/13993003.00547-2020>
- Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. **Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China.** *N Engl J Med.* 2020 Feb 28. PubMed: <https://pubmed.gov/32109013>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>
- Gudbjartsson DF, Helgason A, Jonsson H, et al. **Spread of SARS-CoV-2 in the Icelandic Population.** *N Engl J Med.* 2020 Apr 14. PubMed: <https://pubmed.gov/32289214>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2006100>
- Gutierrez-Ortiz C, Mendez A, Rodrigo-Rey S, et al. **Miller Fisher Syndrome and polyneuritis cranialis in COVID-19.** *Neurology.* 2020 Apr 17. PubMed: <https://pubmed.gov/32303650>. Full-text: <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000009619>
- He X, Lau EHY, Wu P, et al. **Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19.** *Nat Med.* 2020 Apr 15. pii: 10.1038/s41591-020-0869-5. PubMed: <https://pubmed.gov/32296168>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0869-5>
- He Z, Zhao C, Dong Q, et al. **Effects of severe acute respiratory syndrome (SARS) coronavirus infection on peripheral blood lymphocytes and their subsets.** *Int J Infect Dis.* 2005 Nov;9(6):323-30. PubMed: <https://pubmed.gov/16095942>. Full-text: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7110876/>
- Helms J, Kremer S, Merdji H, et al. **Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection.** *N Engl J Med.* 2020 Apr 15. PubMed: <https://pubmed.gov/32294339>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2008597>
- Helms J, Tacquard C, Severac F, et al. **High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study.** *Intensive Care Med.* 2020 May 4. pii: 10.1007/s00134-020-06062-x. PubMed: <https://pubmed.gov/32367170>. Full-text: <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06062-x>
- Hendren NS, Drazner MH, Bozkurt B, Cooper LT Jr. **Description and Proposed Management of the Acute COVID-19 Cardiovascular Syndrome.** *Circulation.* 2020 Apr 16. PubMed: <https://pubmed.gov/32297796>. Full-text: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047349>
- Huang C, Wang Y, Li X, et al. **Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China.** *Lancet.* 2020 Feb 15;395(10223):497-506. PubMed: <https://pubmed.gov/31986264>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
- Inciardi RM, Lupi L, Zaccone G, et al. **Cardiac Involvement in a Patient With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19).** *JAMA Cardiol.* 2020 Mar 27. pii: 2763843. PubMed: <https://pubmed.gov/32219357>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1096>
- Ji D, Zhang D, Xu J, et al. **Prediction for Progression Risk in Patients with COVID-19 Pneumonia: the CALL Score.** *Clin Infect Dis.* 2020 Apr 9. pii: 5818317. PubMed: <https://pubmed.gov/32271369>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa414>
- Ji Y, Ma Z, Peppelenbosch MP, Pan Q. **Potential association between COVID-19 mortality and health-care resource availability.** *Lancet Glob Health.* 2020 Apr;8(4):e480. PubMed: <https://pubmed.gov/32109372>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(20\)30068-1](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(20)30068-1)
- Jiang M, Guo Y, Luo Q, et al. **T cell subset counts in peripheral blood can be used as discriminatory biomarkers for diagnosis and severity prediction of COVID-19.** *J Infect Dis.* 2020 May 7. PubMed: <https://pubmed.gov/32379887>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa252>

- Kim H, Hong H, Yoon SH. **Diagnostic Performance of CT and Reverse Transcriptase-Polymerase Chain Reaction for Coronavirus Disease 2019: A Meta-Analysis.** *Radiology.* 2020 Apr 17;201343. PubMed: <https://pubmed.gov/32301646>. Full-text: <https://doi.org/10.1148/radiol.2020201343>
- Kimball A, Hatfield KM, Arons M, et al. **Asymptomatic and Presymptomatic SARS-CoV-2 Infections in Residents of a Long-Term Care Skilled Nursing Facility - King County, Washington, March 2020.** *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020 Apr 3;69(13):377-381. PubMed: <https://pubmed.gov/32240128>. Full-text: <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6913e1>
- Kuo CL, Pilling LC, Atkins JL, et al. **APOE e4 genotype predicts severe COVID-19 in the UK Biobank community cohort.** *The Journals of Gerontology: May 26, 2020.* Full-text: <https://doi.org/10.1093/gerona/glaa131>
- Lamers MM, Beumer J, van der Vaart J, et al. **SARS-CoV-2 productively infects human gut enterocytes.** *Science* 01 May 2020. Full-text: 10.1126/science.abc1669 – <https://science.sciencemag.org/content/early/2020/04/30/science.abc1669>
- Lan L, Xu D, Ye G, et al. **Positive RT-PCR Test Results in Patients Recovered From COVID-19.** *JAMA.* 2020 Feb 27. pii: 2762452. Abstract: <https://pubmed.gov/32105304>. Fulltext: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2783>
- Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, et al. **The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application.** *Ann Intern Med.* 2020 Mar 10. pii: 2762808. PubMed: <https://pubmed.gov/32150748>. Full-text: <https://doi.org/10.7326/M20-0504>
- Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, Hans S, et al. **Loss of Smell and Taste in 2013 European Patients With Mild to Moderate COVID-19.** *Annals Int Med* 2020, May 26. Full-text: <https://doi.org/10.7326/M20-2428>
- Li Y, Zhao K, Wei H, et al. **Dynamic Relationship Between D-dimer and COVID-19 Severity.** *Br J Haematol* 2020 May 18. Full-text: <https://doi.org/10.1111/bjh.16811> – <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/bjh.16811>
- Li P, Fu JB, Li KF, et al. **Transmission of COVID-19 in the terminal stage of incubation period: a familial cluster.** *Int J Infect Dis.* 2020 Mar 16. pii: S1201-9712(20)30146-6. PubMed: <https://pubmed.gov/32194239>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.027>
- Li Y, Yao L, Li J, et al. **Stability issues of RT-PCR testing of SARS-CoV-2 for hospitalized patients clinically diagnosed with COVID-19.** *J Med Virol.* 2020 Mar 26. PubMed: <https://pubmed.gov/32219885>. Full-text: <https://doi.org/10.1002/jmv.25786>
- Lian J, Jin X, Hao S, et al. **Analysis of Epidemiological and Clinical features in older patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) out of Wuhan.** *Clin Infect Dis.* 2020 Mar 25. pii: 5811557. PubMed: <https://pubmed.gov/32211844>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa242>
- Liang W, Liang H, Ou L, et al. **Development and Validation of a Clinical Risk Score to Predict the Occurrence of Critical Illness in Hospitalized Patients With COVID-19.** *JAMA Intern Med.* Published online May 12, 2020. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.2033>
- Linton NM, Kobayashi T, Yang Y, et al. **Incubation Period and Other Epidemiological Characteristics of 2019 Novel Coronavirus Infections with Right Truncation: A Statistical Analysis of Publicly Available Case Data.** *J Clin Med.* 2020 Feb 17;9(2). pii: jcm9020538. PubMed: <https://pubmed.gov/32079150>. Full-text: <https://doi.org/10.3390/jcm9020538>
- Lippi G, Henry BM. **Active smoking is not associated with severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19).** *Eur J Intern Med.* 2020 Mar 16. pii: S0953-6205(20)30110-2. PubMed: <https://pubmed.gov/32192856>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2020.03.014>
- Lippi G, Lavie CJ, Sanchis-Gomar F. **Cardiac troponin I in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): Evidence from a meta-analysis.** *Prog Cardiovasc Dis.* 2020 Mar 10. pii: S0033-0620(20)30055-4. PubMed: <https://pubmed.gov/32169400>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2020.03.001>
- Liu T, Zhang J, Yang Y, et al. **The potential role of IL-6 in monitoring severe case of coronavirus disease 2019.** *MedRxiv* 2020, <https://doi.org/10.1101/2020.03.01.20029769>
- Livingston E, Bucher K. **Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Italy.** *JAMA.* 2020 Mar 17. pii: 2763401. PubMed: <https://pubmed.gov/32181795>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4344>
- Luers JC, Klussmann JP, Guntinas-Lichius O. **[The Covid-19 pandemic and otolaryngology: What it comes down to?]** *Laryngorhinootologie.* 2020 Mar 26. PubMed: <https://pubmed.gov/32215896>. Full-text: <https://doi.org/10.1055/a-1095-2344>

- Luo X, Zhou W, Yan X, et al. **Prognostic value of C-reactive protein in patients with COVID-19.** Clin Infect Dis. 2020 May 23;ciaa641. PubMed: <https://pubmed.gov/32445579>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa641>
- Lusignan S, Dorward J, Correa A, et al. **Risk factors for SARS-CoV-2 among patients in the Oxford Royal College of General Practitioners Research and Surveillance Centre primary care network: a cross-sectional study.** Lancet Inf Dis 2020, May 15. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30371-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30371-6)
- Maatman TK, Jalali F, Feizpour C, et al. **Routine Venous Thromboembolism Prophylaxis May Be Inadequate in the Hypercoagulable State of Severe Coronavirus Disease 2019.** Critical Care Medicine May 27, 2020. Full-text: <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000004466>
- Madigan LM, Micheletti RG, Shinkai K. **How Dermatologists Can Learn and Contribute at the Leading Edge of the COVID-19 Global Pandemic.** JAMA Dermatol. 2020 Apr 30. PubMed: <https://pubmed.gov/32352485>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2020.1438>
- Mancia G, Rea F, Ludergnani M, Apolone G, Corrao G. **Renin-Angiotensin-Aldosterone System Blockers and the Risk of Covid-19.** N Engl J Med. 2020 May 1. PubMed: <https://pubmed.gov/32356627>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2006923>
- Mao L, Jin H, Wang M, et al. **Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China.** JAMA Neurol. 2020 Apr 10. pii: 2764549. PubMed: <https://pubmed.gov/32275288>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.1127>
- Marinho PM, Marcos AAA, Romano AC, Nascimento H, Belfort R Jr. **Retinal findings in patients with COVID-19.** Lancet. 2020 May 12. pii: S0140-6736(20)31014-X. PubMed: <https://pubmed.gov/32405105>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31014-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31014-X)
- Martin Carreras-Presas C, Amaro Sanchez J, Lopez-Sanchez AF, Jane-Salas E, Somacarrera Perez ML. **Oral vesiculobullous lesions associated with SARS-CoV-2 infection.** Oral Dis. 2020 May 5. PubMed: <https://pubmed.gov/32369674>. Full-text: <https://doi.org/10.1111/odi.13382>
- Marzano AV, Genovese G, Fabbrocini G, et al. **Varicella-like exanthem as a specific COVID-19-associated skin manifestation: multicenter case series of 22 patients.** J Am Acad Dermatol. 2020 Apr 16. PubMed: <https://pubmed.gov/32305439>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.04.044>
- McMichael TM, Currie DW, Clark S, et al. **Epidemiology of Covid-19 in a Long-Term Care Facility in King County, Washington.** N Engl J Med. 2020 Mar 27. PubMed: <https://pubmed.gov/32220208>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2005412>
- Meng Y, Wu P, Lu W, et al. **Sex-specific clinical characteristics and prognosis of coronavirus disease-19 infection in Wuhan, China: A retrospective study of 168 severe patients.** PLOS Pathogens 2020, April 28, 2020. Full-text: <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1008520>
- Menni C, Valdes AM, Freidin MB et al. **Real-time tracking of self-reported symptoms to predict potential COVID-19.** Nat Med 2020, May 11. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0916-2>
- Menter T, Haslbauer JD, Nienhold R, et al. **Post-mortem examination of COVID19 patients reveals diffuse alveolar damage with severe capillary congestion and variegated findings of lungs and other organs suggesting vascular dysfunction.** Histopathology. 2020 May 4. PubMed: <https://pubmed.gov/32364264>. Full-text: <https://doi.org/10.1111/his.14134>
- Metlay JP, Waterer GW, Long AC, et al. **Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia. An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America.** Am J Respir Crit Care Med. 2019 Oct 1;200(7):e45-e67. PubMed: <https://pubmed.gov/31573350>. Full-text: <https://doi.org/10.1164/rccm.201908-1581ST>
- Michelozzi P, deDonato F, Scortichini M, et al. **Mortality impacts of the coronavirus disease (COVID-19) outbreak by sex and age: rapid mortality surveillance system, Italy, 1 February to 18 April 2020.** Euro Surveill. 2020 May. PubMed: <https://pubmed.gov/32431289>. Full-text: <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.19.2000620>
- Middeldorp S, Coppens M, van Haaps TF, et al. **Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19.** J Thromb Haemost. 2020 May 5. PubMed: <https://pubmed.gov/32369666>. Full-text: <https://doi.org/10.1111/jth.14888>
- Mizumoto K, Chowell G. **Estimating Risk for Death from 2019 Novel Coronavirus Disease, China, January-February 2020.** Emerg Infect Dis. 2020 Mar 13;26(6). PubMed: <https://pubmed.gov/32168464>. Full-text: <https://doi.org/10.3201/eid2606.200233>

- Mizumoto K, Kagaya K, Zarebski A, Chowell G. **Estimating the asymptomatic proportion of coronavirus disease 2019 (COVID-19) cases on board the Diamond Princess cruise ship, Yokohama, Japan, 2020.** *Euro Surveill.* 2020 Mar;25(10). PubMed: <https://pubmed.gov/32183930>. Full-text: <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.10.2000180>
- Moriarty LF, Plucinski MM, Marston BJ, et al. **Public Health Responses to COVID-19 Outbreaks on Cruise Ships — Worldwide, February–March 2020.** *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* ePub: 23 March 2020. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6912e3>.
- Nickel CH, Bingisser R. **Mimics and chameleons of COVID-19.** *Swiss Med Wkly.* 2020 Mar 23;150:w20231. PubMed: <https://pubmed.gov/32202647>. Full-text: <https://doi.org/Swiss Med Wkly. 2020;150:w20231>
- Niforatos JD, Melnick ER, Faust JS. **Covid-19 fatality is likely overestimated.** *BMJ.* 2020 Mar 20;368:m1113. PubMed: <https://pubmed.gov/32198267>. Full-text: <https://doi.org/10.1136/bmj.m1113>
- Nishiura H, Kobayashi T, Suzuki A, et al. **Estimation of the asymptomatic ratio of novel coronavirus infections (COVID-19).** *Int J Infect Dis.* 2020 Mar 13. pii: S1201-9712(20)30139-9. PubMed: <https://pubmed.gov/32179137>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.020>
- Noh JY, Yoon JG, Seong H, et al. **Asymptomatic infection and atypical manifestations of COVID-19: Comparison of viral shedding duration.** *J Infect.* 2020 May 21:S0163-4453(20)30310-8. PubMed: <https://pubmed.gov/32445728>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.05.035>
- Ong SW, Young BE, Leo YS. **Association of higher body mass index (BMI) with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) in younger patients.** *Clinical Infectious Diseases* 2020, May 8. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa548>
- Oxley J, Mocco J, Majidi S, et al. **Large-Vessel Stroke as a Presenting Feature of Covid-19 in the Young.** *NEJM* April 28, 2020. Full-text: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2009787>
- Pan F, Ye T, Sun P, et al. **Time Course of Lung Changes On Chest CT During Recovery From 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) Pneumonia.** *Radiology.* 2020 Feb 13:200370. PubMed: <https://pubmed.gov/32053470>. Full-text: <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200370>
- Petrilli CM, Jones SA, Yang J, et al. **Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study.** *BMJ.* 2020 May 22. PubMed: <https://pubmed.gov/32444366>. Full-text: <https://doi.org/10.1136/bmj.m1966>
- Phipps MM, Barraza LH, LaSota ED, et al. **Acute Liver Injury in COVID-19: Prevalence and Association with Clinical Outcomes in a Large US Cohort.** *Hepatology.* 2020 May 30. PubMed: <https://pubmed.gov/32473607>. Full-text: <https://doi.org/10.1002/hep.31404>
- Piccininni M, Rohmann JL, Foresti L, Lurani C, Kurth T. **Use of all cause mortality to quantify the consequences of covid-19 in Nembro, Lombardy: descriptive study.** *BMJ.* 2020 May 14. PubMed: <https://pubmed.gov/32409488>. Full-text: <https://doi.org/10.1136/bmj.m1835>
- Poissy J, Goutay J, Caplan M, et al. **Pulmonary Embolism in COVID-19 Patients: Awareness of an Increased Prevalence.** *Circulation.* 2020 Apr 24. PubMed: <https://pubmed.gov/32330083>. Full-text: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047430>
- Price-Haywood EG, Burton J, Fort D, Seoane L. **Hospitalization and Mortality among Black Patients and White Patients with Covid-19.** *N Engl J Med.* 2020 May 27. PubMed: <https://pubmed.gov/32459916>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMs2011686>
- Puelles VG, Lütgehetmann M, Lindenmeyer MT, et al. **Multiorgan and Renal Tropism of SARS-CoV-2.** *NEJM* May 13, 2020 Full-text: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2011400>
- Pung R, Chiew CJ, Young BE, et al. **Investigation of three clusters of COVID-19 in Singapore: implications for surveillance and response measures.** *Lancet.* 2020 Mar 16. pii: S0140-6736(20)30528-6. PubMed: <https://pubmed.gov/32192580>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30528-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30528-6)
- Quintana-Castanedo L, Feito-Rodríguez M, Valero-Lopez I, Chiloeches-Fernandez C, Sendagorta-Cudos E, Herranz-Pinto P. **Urticarial exanthem as early diagnostic clue for COVID-19 infection.** *JAAD Case Rep.* 2020 Apr 29. PubMed: <https://pubmed.gov/32352022>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.jidcr.2020.04.026>
- Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, et al. **Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area.** *JAMA.* 2020 Apr 22;323(20):2052-9. PubMed: <https://pubmed.gov/32320003>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6775>
- Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutierrez-Ocampo E, et al. **Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis.** *Travel Med Infect Dis.* 2020 Mar

- 13:101623. PubMed: <https://pubmed.gov/32179124>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101623>
- Rogers JP, Chesney E, Oliver D, et al. **Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic.** *Lancet Psychiatry.* 2020 May 18;S2215-0366(20)30203-0. PubMed: <https://pubmed.gov/32437679>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30203-0](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30203-0)
- Rothe C, Schunk M, Sothmann P, et al. **Transmission of 2019-nCoV Infection from an Asymptomatic Contact in Germany.** *N Engl J Med.* 2020 Mar 5;382(10):970-971. PubMed: <https://pubmed.gov/32003551>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2001468>
- Sanchez A, Sohier P, Benganhem S, et al. **Digitate Papulosquamous Eruption Associated With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection.** *JAMA Dermatol.* 2020 Apr 30. PubMed: <https://pubmed.gov/32352486>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2020.1704>
- Shi H, Han X, Jiang N, et al. **Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study.** *Lancet Infect Dis.* 2020 Apr;20(4):425-434. PubMed: <https://pubmed.gov/32105637>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30086-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30086-4)
- Shi Y, Yu X, Zhao H, Wang H, Zhao R, Sheng J. **Host susceptibility to severe COVID-19 and establishment of a host risk score: findings of 487 cases outside Wuhan.** *Crit Care.* 2020 Mar 18;24(1):108. PubMed: <https://pubmed.gov/32188484>. Full-text: <https://doi.org/10.1186/s13054-020-2833-7>
- Spiezia L, Boscolo A, Poletto F, et al. **COVID-19-Related Severe Hypercoagulability in Patients Admitted to Intensive Care Unit for Acute Respiratory Failure.** *Thromb Haemost.* 2020 Apr 21. PubMed: <https://pubmed.gov/32316063>. Full-text: <https://doi.org/10.1055/s-0040-1710018>
- Stafford N. **Covid-19: Why Germany's case fatality rate seems so low.** *BMJ.* 2020 Apr 7;369:m1395. PubMed: <https://pubmed.gov/32265194>. Full-text: <https://doi.org/10.1136/bmj.m1395>
- Toscano G, Palmerini F, Ravaglia S, et al. **Guillain-Barre Syndrome Associated with SARS-CoV-2.** *N Engl J Med.* 2020 Apr 17. PubMed: <https://pubmed.gov/32302082>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2009191>
- Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, et al. **Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19.** *Lancet.* 2020 Apr 20. pii: S0140-6736(20)30937-5. PubMed: <https://pubmed.gov/32325026>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30937-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5)
- Verity R, Okell LC, Dorigatti I, et al. **Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis.** *Lancet Infect Dis.* 2020 Mar 30. pii: S1473-3099(20)30243-7. PubMed: <https://pubmed.gov/32240634>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30243-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30243-7)
- Virlogeux V, Fang VJ, Park M, Wu JT, Cowling BJ. **Comparison of incubation period distribution of human infections with MERS-CoV in South Korea and Saudi Arabia.** *Sci Rep.* 2016 Oct 24;6:35839. PubMed: <https://pubmed.gov/27775012>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/srep35839>
- von der Thusen J, van der Eerden M. **Histopathology and genetic susceptibility in COVID-19 pneumonia.** *Eur J Clin Invest.* 2020 Apr 30. PubMed: <https://pubmed.gov/32353898>. Full-text: <https://doi.org/10.1111/eci.13259>
- Wadhwa RK, Wadhwa P, Gaba P, et al. **Variation in COVID-19 Hospitalizations and Deaths Across New York City Boroughs.** April 29, 2020. AMA. Published online April 29, 2020. Full-text: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2765524>
- Wadman M, Couzin-Frankel J, Kaiser J, et al. **A rampage through the body.** *Science* 24 Apr 2020: Vol. 368, Issue 6489, pp. 356-360. Full-text: <https://science.sciencemag.org/content/368/6489/356>
- Wang X, Yao H, Xu X, et al. **Limits of Detection of Six Approved RT-PCR Kits for the Novel SARS-coronavirus-2 (SARS-CoV-2).** *Clin Chem.* 2020 Apr 13. pii: 5819547. PubMed: <https://pubmed.gov/32282874>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/clinchem/hvaa099>
- Wang Y, Tong J, Qin Y, et al. **Characterization of an asymptomatic cohort of SARS-COV-2 infected individuals outside of Wuhan, China.** *Clin Infect Dis.* 2020 May 22. PubMed: <https://pubmed.gov/32442265>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa629>
- Wichmann D, Sperhake JP, Lutgehetmann M, et al. **Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19: A Prospective Cohort Study.** *Ann Intern Med.* 2020 May 6. PubMed: <https://pubmed.gov/32374815>. Full-text: <https://doi.org/10.7326/M20-2003>
- Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, et al. **Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019.** *Nature* 2020, April 1. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2196-x>

- Wu JT, Leung K, Bushman M. **Estimating clinical severity of COVID-19 from the transmission dynamics in Wuhan, China.** *Nature Medicine.* 2020. <https://www.nature.com/articles/s41591-020-0822-7>
- Wu P, Duan F, Luo C, et al. **Characteristics of Ocular Findings of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Hubei Province, China.** *JAMA Ophthalmol.* 2020 Mar 31. pii: 2764083. PubMed: <https://pubmed.gov/32232433>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2020.1291>
- Wu Z, McGoogan JM. **Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention.** *JAMA.* 2020 Feb 24. pii: 2762130. PubMed: <https://pubmed.gov/32091533>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>
- Xiao AT, Tong YX, Zhang S. **False-negative of RT-PCR and prolonged nucleic acid conversion in COVID-19: Rather than recurrence.** *J Med Virol.* 2020 Apr 9. PubMed: <https://pubmed.gov/32270882>. Full-text: <https://doi.org/10.1002/jmv.25855>
- Xu P, Zhou Q, Xu J. **Mechanism of thrombocytopenia in COVID-19 patients.** *Ann Hematol.* 2020 Apr 15. pii: 10.1007/s00277-020-04019-0. PubMed: <https://pubmed.gov/32296910>. Full-text: <https://doi.org/10.1007/s00277-020-04019-0>
- Yan CH, Faraji F, Prajapati DP, Boone CE, DeConde AS. **Association of chemosensory dysfunction and Covid-19 in patients presenting with influenza-like symptoms.** *Int Forum Allergy Rhinol.* 2020 Apr 12. PubMed: <https://pubmed.gov/32279441>. Full-text: <https://doi.org/10.1002/alr.22579>
- Yang R, Gui X, Xiong Y, et al. **Comparison of Clinical Characteristics of Patients with Asymptomatic vs Symptomatic Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China.** *JAMA Netw Open.* May 27. 2020;3(5):e2010182. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.10182i>
- Yousefzadegan S, Rezaei N. **Case Report: Death Due to Novel Coronavirus Disease (COVID-19) in Three Brothers.** *Am J Trop Med Hyg.* 2020 Apr 10. PubMed: <https://pubmed.gov/32277694>. Full-text: <https://doi.org/10.4269/ajtmh.20-0240>
- Yuan J, Kou S, Liang Y, Zeng J, Pan Y, Liu L. **PCR Assays Turned Positive in 25 Discharged COVID-19 Patients.** *Clin Infect Dis.* 2020 Apr 8. pii: 5817588. PubMed: <https://pubmed.gov/32266381>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa398>
- Zhan M, Qin Y, Xue X, Zhu S. **Death from Covid-19 of 23 Health Care Workers in China.** *N Engl J Med.* 2020 Apr 15. PubMed: <https://pubmed.gov/32294342>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2005696>
- Zhang L, Feng X, Zhang D, et al. **Deep Vein Thrombosis in Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Wuhan, China: Prevalence, Risk Factors, and Outcome.** *Circulation* 2020 May 18. Full-text: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046702>
- Zhang X, Tan Y, Ling Y, et al. **Viral and host factors related to the clinical outcome of COVID-19.** *Nature.* 2020 May 20. PubMed: <https://pubmed.gov/32434211>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2355-0>
- Zhou F, Yu T, Du R, et al. **Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study.** *Lancet.* 2020 Mar 11. pii: S0140-6736(20)30566-3. PubMed: <https://pubmed.gov/32171076>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
- Zhou J, Li C, Liu X et al. **Infection of bat and human intestinal organoids by SARS-CoV-2.** *Nat Medicine* 2020. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0912-6>
- Zubair AS, McAlpine LS, Gardin T, et al. **Neuropathogenesis and Neurologic Manifestations of the Coronaviruses in the Age of Coronavirus Disease 2019: A Review.** *JAMA Neurology* May 29, 2020. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.2065>

## 8. Tratamiento

Christian Hoffmann

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

Muchas sugerencias actuales han surgido de modelos animales, líneas celulares o incluso modelos de detección virtuales. Mientras que algunos enfoques tienen al menos alguna evidencia de beneficio clínico, para otros esto sigue siendo altamente especulativo. Una breve mirada a ClinicalTrials.gov puede ilustrar los intensos esfuerzos de investigación que están en marcha: el 18 de abril, la plataforma enumeró 657 estudios, con 284 seleccionados y de los cuales 121 son ensayos clínicos aleatorizados de Fase III (ECA, evaluados el 19 de abril). El 31 de mayo, estas cifras aumentaron a 1844, 926 y 126, respectivamente.

Varios enfoques terapéuticos muy diferentes están en la línea de tratamiento para COVID-19: compuestos antivirales que inhiben los sistemas enzimáticos, aquellos que inhiben la entrada de SARS-CoV-2 en la célula y, finalmente, inmunomoduladores que se supone que reducen la tormenta de citoquinas y el daño pulmonar asociado que se ve en caso severo. En una guía provisional, la OMS declaró el 13 de marzo que “no hay evidencia actual para recomendar ningún tratamiento anti-COVID-19 específico” y que el uso de la terapéutica en investigación “debe realizarse bajo ensayos controlados, aleatorizados y controlados éticamente”. Cabe destacar que esto no ha cambiado en las últimas semanas. No hay ningún agente que muestre una disminución de la mortalidad.

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

### 1. Inhibidores de la síntesis de ARN viral

Inhibidores de RdRp (RNA-dependent RNA polymerase)	Remdesivir, Favipiravir (and Ribavirin, Sofosbuvir)
--	---

Inhibidores de proteasa	Lopinavir/r
-------------------------	-------------

### 2. Antivirales inhibidores de la entrada

Inhibidores de TMPRSS2	Camostat
------------------------	----------

Inhibidores de Fusión	Umifenovir
-----------------------	------------

Otros	Hidroxi/cloroquina, Oseltamivir, Baricitinib
-------	--

### 3. Inmunomoduladores y otras terapias inmunes.

Corticosteroides

Terapias dirigidas a IL-6	Tocilizumab, Siltuximab
---------------------------	-------------------------

Inmunomodulación	Interferón, Anakinra
------------------	----------------------

Inmunización pasiva	Plasma convaleciente, anticuerpos monoclonales
---------------------	--

## 1. Inhibidores de la síntesis viral de ARN

El SARS-CoV-2 es un beta-coronavirus de ARN monocatenario. Las moléculas diana contra las que se dirigen los fármacos son algunas proteínas no estructurales como la proteasa, la ARN polimerasa dependiente de ARN (RdRp) y la helicasa, pero también las proteínas accesorias. Los coronavirus no usan transcriptasa inversa. Solo hay un 82% de identidad genética entre SARS-CoV y SARS-CoV-2. Sin embargo, la gran homología genética para una de las enzimas clave, la RdRp que alcanza alrededor del 96% (Morse 2020), sugiere que las sustancias efectivas para el SARS también pueden ser efectivas para COVID-19.

### Inhibidores de RdRp (RNA-dependent RNA polymerase)

#### Remdesivir

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

Gilead Sciences para el tratamiento del virus del Ébola, pero posteriormente fue abandonado tras los resultados decepcionantes en un gran ensayo clínico aleatorizado (Mulangu 2019).

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

**Datos clínicos:** Se demostró su seguridad en el ensayo de Ébola. Actualmente, Remdesivir se está probando en varios ECA en > 1,000 pacientes con enfermedad COVID-19 leve a moderada y grave. Remdesivir se encuentra también entre las cuatro opciones de tratamiento que se prueban en el gran ECA de SOLIDARIDAD de la OMS (ver más abajo). En los estudios de Fase III sobre COVID-19, se inicia una dosis inicial de 200 mg el día 1, similar a los estudios de Ébola, seguido de 100 mg durante otros 4-9 días. Los estudios clave se enumeran a continuación:

- Programa de Uso Compasivo: esta fue una serie de casos fragmentarios (Grein 2020) en algunos pacientes (sólo se analizaron 53/61 pacientes) con diversa gravedad de la enfermedad. Algunos mejoraron, otros no. Creemos, por varias razones, que esta serie de casos publicada en el New England Journal of Medicine es un ejemplo admonitorio para "la ciencia apurada" que despierta falsas expectativas. Podría haber sido preferible posponer la publicación.

1. NCT04257656: Este ensayo multicéntrico se llevó a cabo entre el 6 de febrero y el 12 de marzo en diez hospitales de Hubei (Wang 2020). Un total de 237 pacientes con neumonía, saturación de oxígeno del 94% o menos y en los 12 días posteriores a la aparición de los síntomas fueron aleatorizados para recibir 10 días de perfusiones individuales o placebo. La mejora clínica se definió como el número de días hasta el punto de una disminución de dos niveles en una escala clínica de seis puntos (desde 1=dado de alta a 6=muerte) o dado de alta vivo del hospital. Los pacientes tenían 65 años (IQR 56–71), más hombres (56%) y muchos estaban siendo tratados con lopinavir (28%) y corticoides. El ensayo no alcanzó el tamaño predeterminado de la muestra porque el brote se puso bajo control en China. Sin embargo, remdesivir no se asoció con una diferencia de tiempo en la mejora clínica (hazard ratio 1.23, IC del 95% 0,87–1.75). Las tasas de mejora clínica fueron del 27% frente al 23% en el día 14 y 65% frente al 58% en el día 28. La mortalidad del día 28 fue del 14% frente al

13%. Cabe destacar que la carga viral disminuyó de manera similar en ambos grupos. Algunos pacientes con remdesivir tuvieron una dosis que se detuvo prematuramente debido a acontecimientos adversos (12% frente a 5%, principalmente síntomas gastrointestinales y elevación de enzimas hepáticas). El mensaje positivo de este ensayo es que el tiempo de recuperación fue "numéricamente" más corto en el grupo remdesivir que en el grupo de control, particularmente en aquellos tratados dentro de los 10 días posteriores al inicio de los síntomas.

1. SIMPLE 1: en este ensayo aleatorizado, abierto y en fase III en 397 pacientes hospitalizados con COVID-19 grave y sin necesidad de ventilación mandatoria intermitente, la mejora clínica en el día 14 fue del 64% con 5 días de remdesivir y 54% con 10 días (Goldman 2020). Después del ajuste de los desequilibrios basales (significativos) en la gravedad de la enfermedad, los resultados fueron similares. Los acontecimientos adversos más frecuentes fueron náuseas (9%), empeoramiento de la insuficiencia respiratoria (8%), nivel elevado de ALT (7%) y estreñimiento (7%). Debido a que el ensayo carecía de un control placebo, no fue una prueba de eficacia para remdesivir. Una fase de expansión inscribirá a 5,600 pacientes adicionales (!) en todo el mundo.

1. ACTT (Adaptive COVID-19 Treatment Trial): La conclusión de este estudio de fase III doble ciego, que aleatorizó a 1.063 pacientes COVID-19 en todo el mundo al fármaco o a placebo, fue notablemente corta: "Remdesivir fue superior al placebo en la reducción del tiempo de recuperación en adultos hospitalizados con Covid-19 y evidencia de infección del tracto respiratorio inferior" (Beigel 2020). El tiempo medio de recuperación fue de 11 frente a 15 días. El beneficio fue más evidente en pacientes con una puntuación ordinal basal de 5 (que requieren oxígeno, pero no oxígeno de alto flujo). En pacientes que requerían ventilación mecánica o ECMO, no hubo ningún efecto (aunque el número era bajo). El sexo, la etnia, la edad o la duración de los síntomas no tuvieron ningún impacto. Las estimaciones de Kaplan-Meier de mortalidad en 14 días fueron un 7,1% y algo (no significativamente) menores con remdesivir en comparación con el 11,9% con placebo (hazard ratio para la muerte, 0.70; IC del 95%, 0.47 a 1.04). Estos resultados son preliminares. Se espera que el análisis completo de toda la población de ensayos se publique pronto.

¿Qué viene después? Varias pruebas adicionales están en curso. Algunos han sido suspendidos como NCT04252664, un ensayo en adultos con COVID-19 leve y moderado, ya que durante las últimas semanas no se pudo reclutar a pacientes elegibles. El segundo ensayo SIMPLE, NCT04292730 (GS-US-540-5774) es probablemente el estudio más interesante que evalúa la eficacia de dos regímenes de remdesivir en comparación con el estándar de atención en 600 pacientes con COVID-19 moderado, con respecto al estado clínico evaluado por una escala ordinal de 7 puntos en el día 11. La fecha estimada de finalización del estudio es mayo de 2020. El INSERM en Francia ha iniciado un estudio de evaluación de remdesivir y otros tratamientos potenciales, utilizando un protocolo maestro (SOLIDARITY) desarrollado por la OMS. Este estudio

(NCT04315948) es un ensayo clínico multicéntrico, adaptativo, aleatorizado y abierto de la seguridad y eficacia de los tratamientos de COVID-19 en adultos hospitalizados. Los adultos hospitalizados por COVID-19 grave serán aleatorizados a uno de los 4 brazos de tratamiento, incluyendo estándar de atención, remdesivir, lopinavir/r más interferón-1a e hidroxiclороquina.

Mientras tanto, el Comité de Medicamentos Humanos (CHMP) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) ha iniciado una "revisión gradual" de los datos. Esto acelera la evaluación de una medicina de investigación prometedora durante una emergencia de salud pública, pero no implica que sus beneficios superen sus riesgos. La EUA (Autorización de Uso en Emergencia) ermite la distribución y el uso de emergencia de remdesivir únicamente para el tratamiento de COVID-19; remdesivir sigue siendo un medicamento en investigación y no ha sido aprobado por la FDA. La hoja informativa para los proveedores de atención médica se encuentra aquí: FDA 2020.

### **Favipiravir**

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

**Datos clínicos:** Wuhan y Shenzhen informaron de resultados preliminares y datos no controlados (Cai 2020)(comunicado de prensa) sobre resultados alentadores en 340 pacientes con COVID-19. Con favipiravir, los pacientes mostraron períodos más cortos de fiebre (2.5 versus 4.2 días), eliminación viral más rápida (4 versus 11 días) y mejoría en los hallazgos radiológicos (Bryner 2020). El 26 de marzo (Chen 2020) se publicó un primer ensayo aleatorio abierto (ECA). Este ECA se realizó en 3 hospitales de China, comparando arbidol y favipiravir en 236 pacientes con neumonía por COVID-19. El resultado primario fue la tasa de recuperación clínica de 7 días (recuperación de fiebre,

frecuencia respiratoria, saturación de oxígeno y alivio de la tos). En pacientes con COVID-19 "ordinario" (no crítico), las tasas de recuperación fueron del 56% con arbidol ( $n = 111$ ) y del 71% ( $n = 98$ ) con favipiravir ( $p = 0.02$ ), que fue bien tolerado, salvo por algunos niveles séricos de ácido úrico elevados. Sin embargo, no está claro si estos sorprendentes resultados son creíbles. En toda la población de estudio, no hubo diferencia evidente. Muchos casos no fueron confirmados por PCR. También hubo desequilibrios entre subgrupos de pacientes "ordinarios". El 26 de mayo, el gobierno japonés pospuso la aprobación después de un análisis provisional que abarcaba a 40 pacientes por una organización externa. Declaró que era "demasiado pronto para evaluar la eficacia".

### Otros inhibidores de RdRp

Se han tratado algunos otros compuestos que inhiben RdRp. La ribavirina es un análogo de guanosina y un inhibidor de la síntesis de ARN que se usó durante muchos años para la infección por hepatitis C y también se cree que inhibe la ARN polimerasa dependiente de ARN (Elfiky 2020). En el SARS y MERS, la ribavirina se combinó principalmente con lopinavir / ritonavir o interferón; sin embargo, nunca se ha demostrado un efecto clínico (Arabi 2017). La ribavirina actualmente está disponible genéricamente. Su uso está limitado por efectos secundarios considerables, especialmente anemia. El sofosbuvir es un inhibidor de la polimerasa que también se usa como agente de acción directa en la hepatitis C. Por lo general, se tolera muy bien. Los estudios de modelos han demostrado que el sofosbuvir también podría inhibir la ARN polimerasa al competir con los nucleótidos fisiológicos por el sitio activo de esta enzima (Elfiky 2020). Sofosbuvir podría combinarse con IP de VHC. Entre estos, las combinaciones antivirales fijas con ledipasvir o velpatasvir podrían ser particularmente atractivas, ya que pueden inhibir tanto la ARN polimerasa como la proteasa de SARS-CoV-2 (Chen 2020). Los estudios están planificados, pero aún no están registrados oficialmente (valorado el 31 de mayo).

## Inhibidores de proteasa

### Lopinavir

Este inhibidor de la proteasa (IP) del VIH, inhibe la proteasa tipo 3-quimotripsina de los coronavirus. Lopinavir/r se administra por vía oral. Para alcanzar los niveles plasmáticos apropiados, debe potenciarse con otro IP del VIH llamado ritonavir (generalmente indicado por "/ r": lopinavir / r). Al menos dos estudios de casos y controles en SARS (Chan 2003, Chu 2004) y un estudio profiláctico en MERS (Park 2019) han indicado un efecto beneficioso, pero la evidencia sigue siendo pobre. Sin embargo, un pequeño subestudio indicó que la carga viral de SARS-CoV-2 parece disminuir más rápidamente con lopinavir que sin él (Chu 2004). Sin embargo, todos los estudios fueron pequeños y no aleatorios. Por lo tanto, no quedó claro si todos los factores pronósticos coincidían adecuadamente. Al igual que con todos los IP del VIH, se debe estar siempre al tanto de las interacciones farmacológicas. El ritonavir es un potenciador de la eficacia farmacológica. Por ejemplo, el tacrolimus debe reducirse entre 10 y 100 veces para

mantener la concentración dentro del rango terapéutico. En un reporte de caso, una mujer con trasplante de riñón fue tratada con lopinavir / r para COVID-19 mientras recibía la dosis completa de tacrolimus. Los niveles fueron increíblemente altos y todavía estaban por encima del rango terapéutico 9 días después de suspender tanto el lopinavir / r como el tacrolimus (Bartirolo 2020).

**Clinical data:** Desde el comienzo de la pandemia, lopinavir/r ha sido ampliamente utilizado en la práctica clínica, a pesar de la falta de evidencia (Chen 2020). Por ejemplo, de todos los pacientes en el ensayo de remdesivir NCT04257656, el 18% estaban siendo tratados con lopinavir/r al inicio (Wang 2020). **Datos clínicos:** En un estudio retrospectivo temprano en 280 casos, el inicio precoz del tratamiento con lopinavir/r y/o ribavirina mostró algunos beneficios (Wu 2020). Sin embargo, en un pequeño estudio de Singapur, lopinavir/r no afectó al aclaramiento de SARS-CoV-2 en hisopos nasales (Young 2020). Hay dos ensayos clínicos aleatorizados (RCT) publicados hasta la fecha:

- El primer ensayo controlado aleatorio abierto en 199 adultos hospitalizados con COVID-19 grave no encontró ningún beneficio clínico con el tratamiento con lopinavir/r más allá de la atención estándar en pacientes que recibieron el medicamento 10 a 17 días después de la aparición de la enfermedad (Cao 2020). Los porcentajes de pacientes con ARN viral detectable en varios momentos fueron similares, lo que sugiere que no se pudo apreciar ningún efecto perceptible en la expulsión viral.
- Un ensayo controlado aleatorio de fase 2, multicéntrico y abierto de Hong Kong aleatorizó 127 pacientes con COVID-19 de leve a moderado (mediana 5 días desde el inicio de los síntomas) para recibir lopinavir/r solamente o una combinación triple que consiste en lopinavir/r, ribavirina e interferón (Hung 2020). Los resultados indican que la combinación triple puede ser beneficiosa cuando se inicia temprano (ver más abajo, interferón). Como no había ningún grupo de control libre de lopinavir/r, este ensayo no prueba la eficacia de lopinavir/r.

Al menos dos estudios sugirieron que la farmacocinética de lopinavir en pacientes con COVID-19 puede diferir de las observadas en pacientes infectados por el VIH. En ambos estudios, se observaron concentraciones muy altas, superando las de pacientes infectados por el VIH 2-3 veces más (Schoergenhofer 2020, Gregoire 2020). Sin embargo, las concentraciones de lopinavir libre (sin unión a proteína) logradas por la dosificación actual seguida en el VIH probablemente siguen siendo demasiado bajas para inhibir la replicación de SARS-CoV-2. El EC50 para el VIH es mucho menor que para el SARS-CoV-2. Queda por ver si estos niveles serán suficientes para el tratamiento (anterior) de casos leves o como profilaxis post-exposición. Más de 30 ensayos clínicos están en curso. Lopinavir/r se pondrá a prueba en el enorme ensayo SOLIDARITY de la OMS.

## Otros IPs

En cuanto a otro inhibidor de proteasa de VIH, el fabricante Janssen-Cilag publicó una carta a la Agencia Médica Europea el 13 de marzo, señalando que “basado en resultados preliminares no publicados de un experimento in vitro previamente informado, no es probable que el darunavir tenga una actividad significativa contra el SARS-CoV-2 cuando se administra a la dosis segura y eficaz aprobada para el tratamiento de la infección por VIH-1. No hay evidencia de experimentos celulares ni de observaciones clínicas de que el fármaco tenga algún efecto profiláctico (De Meyer 2020, Hértter 2020).

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

## 2. Antivirales inhibidores de la entrada

La mayoría de los coronavirus se unen a los receptores celulares mediante su proteína de espiga (S). En unas pocas semanas, varios grupos han dilucidado la entrada de SARS-CoV-2 en la célula objetivo (Hoffmann 2020, Zhou 2020). Similar al SARS-CoV, el SARS-CoV-2 utiliza la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) como un receptor clave, una proteína de superficie que se encuentra en varios órganos y en las células epiteliales alveolares AT2 del pulmón. La afinidad por este receptor ECA-2 parece ser mayor con el SARS-CoV-2 que con otros coronavirus. La hipótesis de que los inhibidores de la ECA promueven cursos graves de COVID-19 a través de una mayor expresión del receptor de la ECA2 sigue sin demostrarse (véase capítulo clínico).

### Camostat

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

**Datos clínicos:** pendientes. Al menos cinco pruebas están en curso. A finales de mayo se anunció un estudio de fase III en el Reino Unido (denominado SPIKE1) en pacientes que presentan síntomas, pero no requieren hospitalización. En Dinamarca se está

llevando a cabo otro estudio de fase II. Un estudio alemán (ensayo CLOCC) que se ha planeado comenzar en junio, comparando camostat e hidroxiclороquina, tendrá que lidiar con los resultados decepcionantes de la HCQ (ver más abajo).

## Umifenovir

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

Datos clínicos: En un pequeño estudio retrospectivo y no controlado en casos leves a moderados de COVID-19, 16 pacientes que fueron tratados con umifenovir 200 mg TID oral y lopinavir / r se compararon con 17 pacientes que habían recibido lopinavir / r como monoterapia durante 5 y 21 días (Deng 2020). En el día 7 (día 14), en el grupo de combinación, las muestras nasofaríngeas de SARS-CoV-2 se negativizaron en el 75% (94%), en comparación con el 35% (53%) con lopinavir / r en monoterapia. Las TAC de tórax mejoraron en un 69% frente al 29%, respectivamente. Sin embargo, no se encontró una explicación clara para este notable beneficio. Se observaron resultados similares en otro análisis retrospectivo (Zhu 2020). Sin embargo, no se proporcionó una explicación clara de este notable beneficio. Otro estudio retrospectivo realizado en 45 pacientes de una unidad de cuidados no intensivos en Jinyintan, China, no mostró ningún beneficio clínico (Lian 2020). Hay un informe preliminar de un estudio aleatorizado que indica un efecto más débil de umifenovir en comparación con favipiravir (Chen 2020).

## Hidroxiclороquina (HCQ) y Cloroquina (CQ)

La cloroquina se usa para la prevención y el tratamiento de la malaria y es eficaz (pero no ha sido aprobada) como agente antiinflamatorio para la artritis reumatoide y el lupus eritematoso. La hidroxiclороquina está aprobada para la malaria y ciertas enfermedades autoinmunes y además es mejor tolerada. Algunos experimentos de laboratorio han sugerido que HCQ y CQ podrían tener algunos efectos antivirales contra SARS-CoV-2, debido a un aumento en el valor del pH endosómico, que interrumpe la fusión de virus y células y algunos pasos tras la entrada (Wang 2020, Yao 2020). Una entusiasta temprana mini revisión declaró que “los resultados de más de 100 pacientes” mostraron que el fosfato de cloroquina podría aliviar el curso de la enfermedad (Gao 2020). Otros expertos plantearon dudas (Touret 2020). Un beneficio de la cloroquina sería la primera señal positiva, después de décadas de estudios realizados sin éxito en una gran cantidad de enfermedades virales agudas. El 17 de marzo, un informe preliminar de Marsella, Francia (Gautret 2020) pareció mostrar algún beneficio en un pequeño estudio no aleatorizado en 36 pacientes. Aunque este trabajo carecía de estándares esenciales de generación e interpretación de datos (Kim 2020), el tuit de alguien el 21 de marzo

afirmaba que la combinación de HCQ y azitromicina tiene "una oportunidad real de ser uno de los mayores cambiadores de juego en la historia de la medicina", atrajo la atención mundial y condujo a decenas de miles de tratamientos incontrolados. Además, muchos pacientes se apartan de los ensayos clínicos de otras terapias que les obligarían a abandonar los tratamientos de cloroquina. Esto ya ha provocado graves retrasos en la matriculación de ensayos, ha enturbiado los esfuerzos para interpretar los datos y ha puesto la investigación clínica en peligro (Ledford 2020). Algunos países almacenaron CQ y HCQ, lo que resultó en una escasez de estos medicamentos para aquellos que los necesitan para indicaciones clínicas aprobadas. Sólo unas semanas más tarde, ahora nos enfrentamos a una cantidad abrumadora de datos argumentando fuertemente contra cualquier uso de HCQ y CQ.

**Datos clínicos:** No hay ensayos controlados aleatorizados grandes que comparen la HCQ o CQ con placebo como tratamiento. Sin embargo, el aumento de los datos indica que sólo hay baja eficacia, si es que existe alguna siquiera. Algunos estudios clave que argumentan contra la HCQ durante las últimas semanas son los siguientes:

- En un estudio observacional de la ciudad de Nueva York (Geleris 2020) de 1.376 pacientes hospitalizados consecutivos, 811 recibieron HCQ (el 60% recibió también azitromicina). Después de ajustar varios factores de confusión (los pacientes con HCQ estaban más gravemente enfermos al inicio), no hubo una asociación significativa entre el uso de HCQ y la intubación o la muerte.
- Otra cohorte retrospectiva de 1.438 pacientes de 25 hospitales de la región metropolitana de Nueva York examinó a 1.438 pacientes (Rosenberg 2020). En los modelos de Cox ajustados, en comparación con los pacientes que no recibieron ninguno de los dos medicamentos, no hubo diferencias significativas en la mortalidad en los pacientes que recibieron HCQ + azitromicina, HCQ solo o azitromicina sola. El paro cardíaco fue significativamente más probable que se observara con HCQ + azitromicina (OR ajustado 2.13).
- Un ensayo clínico aleatorizado de Fase IIB en Brasil asignó determinados pacientes COVID-19 graves para recibir CQ a altas dosis (600 mg BID para 10 días) o CQ a bajas dosis (450 mg BID en el día 1, QD durante 4 días). El Comité de supervisión de seguridad de los datos (DSMB) puso fin al ensayo después de que 81/440 personas hubieran sido inscritas (Borba 2020). En el día 13 de la inscripción, 6/40 pacientes (15%) en el grupo de dosis baja habían muerto, en comparación con 16/41 (39%) en el grupo de dosis alta. El ARN viral se detectó en el 78% y el 76%, respectivamente.
- En un estudio retrospectivo de 251 pacientes que recibieron HCQ más azitromicina, la prolongación extrema de QTc a  $> 500$  ms, un marcador conocido de alto riesgo para la torsade de pointes, se había desarrollado en el 23% (Chorin 2020).
- En 150 pacientes con COVID-19 de leve a moderado, la probabilidad de conversión negativa de PCR en 28 fue del 85,4% con HCQ, similar a la del

grupo de atención estándar (81,3%) (Tang W 2020). Los eventos adversos se registraron con mayor frecuencia con HCQ (30% vs 9%, principalmente diarrea).

- La concentración plasmática libre de HCQ lograda con dosis de HCQ tolerables para los seres humanos es probablemente demasiado baja para tener efectos antivirales (Fan 2020).
- HCQ no funciona como profilaxis. En total, 821 participantes asintomáticos fueron aleatorizados para recibir hidroxiclороquina o placebo en los 4 días posteriores a la exposición (88% con una exposición de alto riesgo). La incidencia de SARS-CoV-2 confirmado fue del 11,8% con CQ y del 14,3% con placebo. Los efectos adversos fueron más frecuentes con la hidroxiclороquina que con placebo (40,1% frente a 16,8%), pero no se notificaron reacciones adversas graves (Boulware 2020).

La principal conclusión de una revisión reciente fue que "no hay pruebas suficientes y a menudo resultan contradictorias sobre los beneficios y daños del uso de hidroxiclороquina o cloroquina para tratar el COVID-19. Como tal, es imposible determinar el equilibrio de los beneficios frente a los daños". No hay evaluaciones que demuestren que la hidroxiclороquina o cloroquina sirva como profilaxis contra COVID-19 (Hernández 2020). El presidente n° 45 de los EE.UU. puede seguir tomándolo, pero para otros pacientes, no hay ninguna justificación fuera de los ensayos clínicos.

## Otros

**Baricitinib (Olumiant®)** es un inhibidor de la quinasa asociada a Janus (JAK) que ha sido aprobado para el tratamiento de la artritis reumatoide. Utilizando algoritmos de detección virtuales, se identificó el baricitinib como una sustancia que podría inhibir la endocitosis mediada por ACE2 (Stebbing 2020). Al igual que otros inhibidores de JAK, como fedratinib o ruxolitinib, la inhibición de la señalización también puede reducir los efectos del aumento de los niveles de citocinas que se observan con frecuencia en pacientes con COVID-19. Existe alguna evidencia de que el baricitinib podría ser el agente óptimo en este grupo (Richardson 2020). Otros expertos han argumentado que el medicamento no sería una opción ideal debido al hecho de que baricitinib causa linfocitopenia, neutropenia y reactivación viral (Praveen 2020). Sin embargo, varios estudios están en marcha en Italia y Estados Unidos, entre ellos un gran ensayo (ACTT-II), comparando baricitinib y remdesivir con remdesivir solo en más de 1.000 pacientes.

**.Oseltamivir (Tamiflu®)** es un inhibidor de la neuraminidasa que también está aprobado para el tratamiento y la profilaxis de la influenza en muchos países. Al igual que el lopinavir, el oseltamivir se ha utilizado ampliamente para el brote actual en China (Guan 2020). La iniciación puede ser crucial inmediatamente después del inicio de los síntomas. El oseltamivir está indicado para la coinfección por influenza, lo cual es

bastante común en pacientes con MERS (es el caso del 30% de pacientes aproximadamente) (Bleibtreu 2018). No hay datos válidos para COVID-19. Nos preguntamos si tiene un efecto directo en pacientes sin influenza pero con neumonía por COVID-19. El SARS-CoV-2 no requiere neuramididasas para ingresar a las células diana.

### 3. Inmunomoduladores

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

Diversas terapias específicas contra la respuesta inmune tienen como objetivo limitar el inmenso daño causado por la desregulación de las reacciones proinflamatorias de citocinas y quimiocinas (Zumla 2020). Los inmunosupresores, los agentes bloqueadores de interleucina-1 como la anakinra o los inhibidores de JAK-2 también son una opción (Mehta 2020). Estas terapias pueden actuar sinérgicamente cuando se combinan con antivirales. Se discuten numerosos medicamentos, incluidos los que reducen el colesterol, la diabetes, la artritis, la epilepsia y el cáncer, pero también los antibióticos. Se dice que modulan la autofagia, promueven otros mecanismos efectores inmunes y la producción de péptidos antimicrobianos. Otros inmunomoduladores y otros enfoques incluyen bevacizumab, brilaidin, ciclosporina, fedratinib (Wu 2020), fingolimod, lenalidomide y talidomida, sildenafil, teicoplanina (Baron 2020), anticuerpos monoclonales (Shanmuga 2020) y muchos más. Sin embargo, aún quedan pendientes datos clínicos convincentes para la mayoría de estas estrategias.

### Interferón

La respuesta del interferón (IFN) constituye la primera línea principal de defensa contra los virus. Esta compleja estrategia de defensa del huésped puede, con una comprensión precisa de su biología, traducirse en terapias antivirales seguras y eficaces. En una revisión exhaustiva reciente, se describe el reciente progreso en nuestra comprensión de las respuestas antivirales innatas mediadas por IFN tipo I y tipo III contra los coronavirus humanos (Parque 2020).

Sin embargo, en pacientes con coronavirus como el MERS, los estudios de interferón fueron decepcionantes. A pesar de los impresionantes efectos antivirales en cultivos celulares (Falzarano 2013), no se mostró ningún beneficio convincente en estudios clínicos en combinación con ribavirina (Omrani 2014, Shalhoub 2015, Arabi 2017).

Sin embargo, todavía se recomienda la inhalación de interferón como opción en los protocolos de tratamiento chinos de COVID-19.

**Datos clínicos:** Un ensayo controlado aleatorizado de fase 2, multicéntrico y abierto de Hong Kong aleatorizó a 127 pacientes con COVID-19 de leve a moderado (mediana 5 días desde el inicio de los síntomas) para recibir lopinavir/r solamente o una combinación triple que consiste en lopinavir/r, ribavirina e interferón (Hung 2020). Este ensayo indica que la combinación triple puede ser beneficiosa cuando se inicia temprano. El tratamiento combinado se realizó únicamente en pacientes con menos de 7 días desde la aparición de los síntomas y consistió en lopinavir/r, ribavirina (400 mg BID) e interferón beta-1b (1-3 dosis de 8 Mio IE por semana). La terapia combinada condujo a una mediana de tiempo significativamente más corta a los resultados negativos en hisopo nasofaríngeo (7 frente a 12 días,  $p=001$ ) y otros especímenes. La mejoría clínica fue significativamente mejor, con un tiempo más corto hasta alcanzar el alivio de los síntomas y una estancia hospitalaria más corta. Cabe destacar que todas las diferencias fueron impulsadas por los 76 pacientes que iniciaron el tratamiento menos de 7 días después de la aparición de los síntomas. En estos pacientes, parece que el interferón marcó la diferencia. Hasta ahora, este es el único ensayo controlado aleatorizado más importante que muestra una respuesta virológica de un régimen de drogas específico.

## Corticosteroides

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

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

En otro estudio retrospectivo con un total de 201 pacientes con COVID-19, la metilprednisolona redujo la mortalidad en pacientes con SDRA (Wu C 2020). Un grupo, después de revisar 213 pacientes, postuló que un curso corto y precoz de metilprednisolona en pacientes con COVID-19 moderado a grave puede reducir el nivel de atención y cuidados y mejorar los resultados clínicos (Fadel 2020).

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

## Famotidina

La famotidina es un antagonista del receptor de histamina-2 que suprime la producción de ácido gástrico. Tiene un excelente perfil de seguridad. Inicialmente se pensó que inhibía la proteasa parecida a la quimotripsina 3 (3CLpro), pero parece actuar más bien como un modulador inmune a través de su antagonismo o agonismo-inverso de la señalización de la histamina. Un estudio retrospectivo examinó a 1.620 pacientes, entre ellos 84 pacientes (5,1%) que recibieron diferentes dosis de famotidina en las primeras 24 horas de ingreso hospitalario (Freedberg 2020). Después de ajustar las características basales del paciente, el uso de famotidina se mantuvo asociado independientemente al riesgo de muerte o intubación (hazard ratio ajustada 0.42, IC 95% 0,21-0,85) y esto se mantuvo sin cambios después de realizar un detallado pareamiento por puntaje de propensión para equilibrar aún más las covariables. Cabe destacar que no hubo ningún efecto protector asociado con el uso de IBP. El valor máximo de ferritina plasmática durante la hospitalización fue menor con famotidina, lo que indica que el fármaco bloquea la replicación viral y reduce la tormenta de citoquinas. Los ensayos clínicos aleatorios están en marcha.

## Bloqueadores de citoquinas

La hipótesis de que sofocar la tormenta de citoquinas con terapias antiinflamatorias dirigidas a reducir la interleucina-6 (IL-6), IL-1, o incluso el factor de necrosis tumoral TNF alfa, podría ser beneficiosa y ha llevado a varios ensayos en curso. Es sugestivo que las estrategias de bloqueo de interleucina podrían mejorar el estado hiperinflamatorio observado en COVID-19 grave. Una revisión reciente sobre esta estrategia, sin embargo, fue menos entusiasta e instó a la prudencia (Remy 2020). Los intentos anteriores de bloquear la tormenta de citoquinas asociada con otras infecciones microbianas y con sepsis no han tenido éxito y, en algunos casos, han empeorado los resultados. Además, existe la preocupación de que suprimir el sistema inmunitario innato y adaptativo para abordar el aumento de las concentraciones de citoquinas podría permitir la replicación viral sin restricciones, suprimir la inmunidad adaptativa y retrasar los procesos de recuperación. Cada vez se reconoce más que los mecanismos inmunosupresores potentes también son frecuentes en estos pacientes. A continuación, discutiremos brevemente la evidencia sobre los bloqueadores de citoquinas.

## Anakinra

Anakinra es un tratamiento aprobado por la FDA para la artritis reumatoide y la enfermedad inflamatoria multisistémica de inicio neonatal. Es un antagonista del receptor humano IL-1 recombinante que evita la unión de IL-1 y bloquea la transducción de la señal. Se piensa que anakinra anula la respuesta inmune disfuncional en la fase hiperinflamatoria de COVID-19 y actualmente se está investigando en ensayos clínicos.

**Datos clínicos:** Algunas series de casos como los siguientes han informado sobre los resultados alentadores:

- Destaca un estudio de París que compara 52 pacientes "consecutivos" tratados con anakinra con 44 pacientes históricos. Los pacientes "consecutivos" son aquellos de nuevo ingreso que forman parte del estudio a medida que son admitidos uno detrás de otro y los históricos son aquellos que llevan ingresados un período de tiempo. El ingreso a la UCI para la ventilación mecánica invasiva o la muerte se produjo en el 25% de los pacientes del grupo de anakinra y en el 73% de los pacientes del grupo histórico. El efecto del tratamiento de la anakinra siguió siendo significativo en el análisis multivariado. Se necesitan pruebas controladas.
- Un estudio retrospectivo de cohortes en el Hospital San Raffaele de Milán, Italia, que incluye 29 pacientes con síndrome de dificultad respiratoria aguda desde moderada a grave e hiperinflamación (proteína C reactiva sérica, CRP a 100 mg/L) que fueron tratados con ventilación no invasiva y HCQ y lopinavir/r (Cavalli 2020). A los 21 días, el tratamiento con anakinra a dosis altas se asoció con reducciones en la proteína C reactiva y mejoras progresivas en la función respiratoria en 21/29 (72%) pacientes.
- Otra pequeña serie de casos de pacientes en estado crítico con linfocitopenia secundaria caracterizada por pancitopenia, hipercoagulación, lesión renal aguda y disfunción hepatobiliar. Al final del tratamiento, los pacientes de la UCI tenían menos necesidad de vasopresores y experimentaron una mejora significativa de la función respiratoria. Aunque 3/8 pacientes murieron, la mortalidad fue menor que la serie histórica de pacientes con linfocitopenia secundaria y sepsis (Dimopoulos 2020).
- Mejora clínica en tres pacientes con leucemia aguda y neumonía COVID-19 confirmada o sospechada con un síndrome hiperinflamatorio potencialmente mortal (Día 2020).

## Tocilizumab

Tocilizumab (TCZ) es un anticuerpo monoclonal cuya diana es el receptor de interleucina-6. Tocilizumab (RoActemra® o Actemra®) se usa para la artritis reumática y tiene un perfil de seguridad bueno. No hay duda de que TCZ debe reservarse para

pacientes con enfermedad grave en los que han fallado otros tratamientos. Sin embargo, algunos reportes de casos han sugerido que el tratamiento de bloqueo de IL-6 administrado para enfermedades autoinmunes crónicas puede incluso prevenir el desarrollo de COVID-19 grave (Mihai 2020). La dosis inicial debe ser de 4-8 mg / kg, con una dosis recomendada de 400 mg (infusión durante más de 1 hora). Se están realizando ensayos controlados para este fármaco (a 31 de mayo, se enumeraron 46 ensayos en clinicaltrials.gov, entre ellos 14 estudios en fase III) y también para sarilumab (Kevzara®), otro antagonista del receptor de IL-6.

**Datos clínicos:** Existen algunas series de casos no controlados, muchas de las que muestran un alivio rápido de los síntomas respiratorios en algunos pacientes, así como una resolución de la fiebre y una reducción de la proteína C reactiva tras la administración de TCZ.

- 62 pacientes consecutivos ingresados en el Hospital Montichiari (Italia) con neumonía e insuficiencia respiratoria relacionadas con COVID-19 (pero sin necesidad de ventilación mecánica) recibieron tocilizumab cuando el medicamento estuvo disponible el 12 de marzo (Capra 2020). Se comparó a los pacientes con 23 pacientes "control" ingresados antes del 13 de marzo a los que se les recetó el tratamiento estándar (HCQ, lopinavir/r). Los pacientes que recibieron TCZ mostraron una tasa de supervivencia significativamente mayor, incluso después de ajustar las características clínicas basales. Sólo dos de los 62 pacientes del grupo TCZ y 11 de 23 en el grupo de control murieron. La función respiratoria dio lugar a una mejora del 64,8% de las observaciones en pacientes con tocilizumab que todavía estaban hospitalizados, mientras que el 100% de los controles empeoraron y necesitaron ventilación mecánica.
- Entre 58 pacientes que recibieron TCZ en un centro de Barcelona, 8 (14%) murieron. Casi todos (98%) recibieron terapia de pulso intravenosa con esteroides. Hubo una tendencia hacia una menor mortalidad cuando los esteroides se dieron antes de TCZ (Campins 2020).
- En un análisis de regresión de Cox de 31 pacientes hiperglucémicos y 47 pacientes normoglucémicos con COVID-19 grave, el TCZ en pacientes hiperglucémicos no atenuó el riesgo de resultados graves como lo hizo en pacientes normoglucémicos (Marfella 2020).
- Se usó fuera de indicación en 45 pacientes (la mayoría de los cuales requerían suplementos de oxígeno de alto flujo o ventilación invasiva) de Milán (Morena 2020). 14 murieron (27%). Desde el inicio hasta el día 7 después de TCZ, sin embargo, se vio una caída dramática de la temperatura corporal y del valor de la proteína C reactiva con un aumento significativo en el recuento de linfocitos (Morena 2020).

## Siltuximab

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

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

## Inmunización pasiva

Un metaanálisis de estudios observacionales sobre inmunoterapia pasiva para el SARS y la influenza severa indica una disminución en la mortalidad, pero los estudios eran de baja o muy baja calidad y carecían de grupos de control (Mair-Jenkins 2015). En MERS, se ha discutido el uso de plasma fresco congelado de convalecientes o de inmunoglobulinas de pacientes recuperados (Zumla 2015, Arabi 2017). Los pacientes con SARS recuperados desarrollan una respuesta de anticuerpos neutralizantes contra la proteína de pico viral (Liu 2006). Los datos preliminares indican que esta respuesta también se extiende al SARS-CoV-2 (Hoffmann 2020), pero el efecto sobre el SARS-CoV-2 fue algo más débil. Otros han argumentado que el suero humano convaleciente podría ser una opción para la prevención y el tratamiento de la enfermedad COVID-19. Podría estar disponible cuando haya un número suficiente de personas que se hayan recuperado y puedan donar suero que contiene inmunoglobulina (Casadevall 2020). Recientemente, se ha publicado una visión general de la evidencia actual de beneficios, consideraciones regulatorias, flujo de trabajo logístico (reclutamiento de donantes, etc.) y ensayos clínicos propuestos (Bloch 2020). La terapia inmune pasiva parece ser relativamente segura. Sin embargo, una consecuencia no intencionada de recibir plasma o globulinas convalecientes puede ser que los receptores no desarrollen su propia inmunidad, poniéndolos en riesgo de reinfección. Otras cuestiones que deben abordarse en la práctica clínica (Kupferschmidt 2020) son el suministro de plasma (puede convertirse en un desafío), la consistencia (diferencias de concentración) y los riesgos raros pero relevantes (lesión pulmonar aguda relacionada con la transfusión en la que los anticuerpos transferidos dañan los vasos sanguíneos pulmonares, o sobrecarga circulatoria asociada a transfusiones).

**Datos clínicos:** Hasta ahora, no se han publicado ensayos clínicos controlados más grandes en COVID-19. Hay series de casos pequeños:

- En 5 pacientes críticos con COVID-19 y SDRA, la administración de plasma convaleciente fue acompañada de una mejora en su estado clínico (Shen 2020). Los 5 pacientes estaban recibiendo ventilación mecánica al momento del tratamiento y todos habían recibido agentes antivirales y metilprednisolona.
- En otro estudio piloto, se administró una dosis única (200 ml) de plasma convaleciente a 10 pacientes (9 tratados con umifenovir, 6 con metilprednisolona, 1 con remdesivir). En los 7 pacientes con viremia, el ARN sérico SARS-CoV-2 disminuyó a un nivel indetectable en un plazo de 2-6 días (Duan 2020). Mientras tanto, los síntomas clínicos y los criterios paraclínicos mejoraron rápidamente en un plazo de tres días.
- En 25 pacientes con enfermedad COVID-19 grave y/o potencialmente mortal inscritas en Houston, el plasma convaleciente fue seguro. En torno al día 14 después de la transfusión, 19 (76%) pacientes tuvieron al menos una mejora de 1 punto en el estado clínico y 11 fueron dados de alta (Salazar 2020).
- No llegue demasiado tarde: De 6 pacientes con insuficiencia respiratoria que recibieron plasma convaleciente a una mediana de 21 días después de la primera detección de expulsión viral, todos dieron negativo para el ARN a los 3 días de la perfusión. Sin embargo, finalmente, 5 murieron (Zeng 2020).

El 26 de marzo, la FDA aprobó el uso de plasma de pacientes recuperados para tratar a personas que están críticamente enfermas de COVID-19 (Tanne 2020). Ya es hora de hacer estudios más grandes.

### Anticuerpos monoclonales

Mientras todas las demás terapias fracasen o tengan sólo efectos modestos, los anticuerpos neutralizantes monoclonales son la esperanza para un futuro cercano. No hay duda de que los anticuerpos con alta y amplia capacidad neutralizante, muchos de ellos dirigidos al dominio de unión a receptores de SARS-CoV-2, son candidatos prometedores para el tratamiento profiláctico y terapéutico. Por otro lado, estos anticuerpos también tienen que pasar por todas las fases de los programas de pruebas de ensayos clínicos, lo que llevará tiempo. La seguridad y la tolerabilidad en particular es un tema importante. También es probable que la producción de cantidades mayores cause problemas. Hasta la fecha no se ha probado ningún anticuerpo en humanos. Sin embargo, algunos son muy prometedores. Los documentos clave son:

- El primer informe de un anticuerpo monoclonal humano que neutraliza a SARS-CoV-2 (Wang 2020). 47D11 une un epítipo conservado al dominio de unión del receptor de espiga que explica su capacidad para neutralizar el SARS-CoV y SARS-CoV-2 utilizando un mecanismo que es independiente de la inhibición de la unión a los receptores. Este anticuerpo podría ser útil para el desarrollo de pruebas de detección de antígenos y ensayos serológicos dirigidos al SARS-CoV-2.

- Fantástico estudio que identifica 14 anticuerpos neutralizantes potentes mediante la secuenciación de ARN de células B individuales de alto rendimiento de 60 pacientes convalecientes (Cao 2020). El más potente, el BD-368-2, presentó un IC50 de 15 ng/mL contra SARS-CoV-2. Este anticuerpo mostró una fuerte eficacia terapéutica y profiláctica en ratones, el epítipo se superpone con el sitio de unión ECA2. ¡Es hora de ir a la clínica!
- Aislamiento y caracterización de 206 anticuerpos monoclonales específicos de dominios de unión del receptor derivados de células B individuales de ocho individuos infectados por SARS-CoV-2. Algunos anticuerpos mostraron una potente actividad de neutralización anti-SARS-CoV-2 que se correlaciona con su capacidad competitiva con ECA2 para la unión a dominio de unión del receptor (Ju 2020).
- Cuatro anticuerpos monoclonales de origen humano fueron aislados de un paciente convaleciente, todos de los cuales muestran capacidades de neutralización. B38 y H4 bloquearon la unión entre la S-proteína viral del dominio de unión del receptor y el receptor celular ECA2. Un ensayo competitivo indica sus diferentes epítopos en el dominio de unión del receptor. En un modelo de ratón, ambos anticuerpos redujeron los títulos de virus en los pulmones infectados. La estructura compleja del dominio de unión del receptor-B38 reveló que la mayoría de los residuos del epítipo se superponen el dominio de unión del receptor ECA2, lo que explica el efecto de bloqueo y la capacidad neutralizadora (Wu 2020).

## Perspectiva para el futuro

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

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

Por tanto, en los tiempos oscuros actuales, ¿cuáles son las mejores opciones para ofrecer a los pacientes? Actualmente no hay evidencia de ensayos clínicos controlados para recomendar un tratamiento específico para la infección por coronavirus SARS-CoV-2. Las directrices no ayudan, especialmente las que concluyen que la evidencia es insuficiente y que "todos los pacientes deben ser tratados en ensayos aleatorios controlados". Además, el día de su publicación, muchas directrices están obsoletas. Sin

embargo, después de revisar todos estos estudios hasta el 31 de mayo, recomendamos revisar las siguientes opciones de tratamiento, teniendo en cuenta la gravedad de la enfermedad:

#### Hospital, COVID-19 grave

- En la clínica, utilice remdesivir si está disponible y tan pronto como sea posible.
- En pacientes con COVID-19 grave, considere la posibilidad de tocilizumab, anakinra y corticoides (durante un período de tiempo corto).

#### Ambulatorio, COVID-19 de leve a moderado

- Las infusiones diarias de remdesivir no son factibles (y no se aprobarán).
- La HCQ y la CQ ya no deben utilizarse (demasiados efectos secundarios).
- Lopinavir sigue siendo una opción (inútil), pero las interacciones y efectos secundarios gastrointestinales tienen que ser considerados.
- Famotidina: ¿por qué no? El daño potencial parece ser limitado.
- El interferón puede funcionar si se administra de forma precoz (el uso óptimo no está claro).

## References

- Agostini ML, Andres EL, Sims AC, et al. **Coronavirus Susceptibility to the Antiviral Remdesivir (GS-5734) Is Mediated by the Viral Polymerase and the Proofreading Exoribonuclease.** mBio. 2018 Mar 6;9(2). PubMed: <https://pubmed.gov/29511076>. Full-text: <https://doi.org/10.1128/mBio.00221-18>
- Arabi YM, Balkhy HH, Hayden FG, et al. **Middle East Respiratory Syndrome.** N Engl J Med. 2017 Feb 9;376(6):584-594. PubMed: <https://pubmed.gov/28177862>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMs1408795>
- Arabi YM, Shalhoub S, Mandourah Y, et al. **Ribavirin and Interferon Therapy for Critically Ill Patients With Middle East Respiratory Syndrome: A Multicenter Observational Study.** Clin Infect Dis. 2019 Jun 25. PubMed: <https://pubmed.gov/31925415>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciz544>
- Baron SA, Devaux C, Colson P, Raoult D, Rolain JM. **Teicoplanin: an alternative drug for the treatment of coronavirus COVID-19?** Int J Antimicrob Agents. 2020 Mar 13:105944. PubMed: <https://pubmed.gov/32179150>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105944>
- Bartirolo M, Borch B, Botta A, et al. **Threatening drug-drug interaction in a kidney transplant patient with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19).** Transpl Infect Dis. 2020 Apr 12. PubMed: <https://pubmed.gov/32279418>. Full-text: <https://doi.org/10.1111/tid.13286>
- Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE. **Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Preliminary Report.** NEJM 2020, May 22. Full-text: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2007764>
- Bleibtreu A, Jaureguierry S, Houhou N, et al. **Clinical management of respiratory syndrome in patients hospitalized for suspected Middle East respiratory syndrome coronavirus infection in the Paris area from 2013 to 2016.** BMC Infect Dis. 2018 Jul 16;18(1):331. PubMed: <https://pubmed.gov/30012113>. Full-text: <https://doi.org/10.1186/s12879-018-3223-5>
- Bloch EM, Shoham S, Casadevall A, et al. **Deployment of convalescent plasma for the prevention and treatment of COVID-19.** J Clin Invest. 2020 Apr 7. PubMed: <https://pubmed.gov/32254064>. Full-text: <https://doi.org/10.1172/JCI1387454>
- Borba MGS, Val FFA, Sampaio VS, et al. **Effect of High vs Low Doses of Chloroquine Diphosphate as Adjunctive Therapy for Patients Hospitalized With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection: A Randomized Clinical Trial.** JAMA Netw Open. 2020 Apr

- 24;3(4.23). PubMed: <https://pubmed.gov/32330277> . Full-text: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.8857>
- Boulware DR, Pullen MF, Bangdiwala AS, et al. **A Randomized Trial of Hydroxychloroquine as Postexposure Prophylaxis for Covid-19**. *N Engl J Med* 2020, June 3. Full-text: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2016638>
- Bryner J. **Flu drug used in Japan shows promise in treating COVID-19**. [www.Livescience.com](http://www.Livescience.com)
- Campins L, Boixeda R, Perez-Cordon L, Aranega R, Lopera C, Force L. **Early tocilizumab treatment could improve survival among COVID-19 patients**. PubMed: <https://pubmed.gov/32456769> . Full-text: <https://www.clinexprheumatol.org/article.asp?a=15835>
- Cao B, Wang Y, Wen D, et al. **A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19**. *N Engl J Med*. 2020 Mar 18. PubMed: <https://pubmed.gov/32187464>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001282>
- Cao Y, Sui B, Guo X, et al. **Potent neutralizing antibodies against SARS-CoV-2 identified by high-throughput single-cell sequencing of convalescent patients' B cells**. *Cell* 2020, May 17, 2020. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.05.025>
- Capra R, De Rossi N, Mattioli F, et al. **Impact of low dose tocilizumab on mortality rate in patients with COVID-19 related pneumonia**. *Eur J Intern Med*. 2020 May 13. PubMed: <https://pubmed.gov/32405160> . Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2020.05.009>
- Casadevall A, Pirofski LA. **The convalescent sera option for containing COVID-19**. *J Clin Invest*. 2020 Mar 13. PubMed: <https://pubmed.gov/32167489>. Full-text: <https://doi.org/10.1172/JCI138003>
- Cavalli G, De Luca G, Campochiaro C, et al. **Interleukin-1 blockade with high-dose anakinra in patients with COVID-19, acute respiratory distress syndrome, and hyper-inflammation: a retrospective cohort study**. *Lancet Rheumatol* 2020. doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30127-2. Full-text: [https://www.thelancet.com/journals/lanrhe/article/PIIS2665-9913\(20\)30127-2/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanrhe/article/PIIS2665-9913(20)30127-2/fulltext)
- Chan KS, Lai ST, Chu CM, et al. **Treatment of severe acute respiratory syndrome with lopinavir/ritonavir: a multicentre retrospective matched cohort study**. *Hong Kong Med J*. 2003 Dec;9(6):399-406 PubMed: <https://pubmed.gov/14660806>. Full-text: <https://www.hkmj.org/PubMeds/v9n6/399.htm>
- Channappanavar R, Perlman S. **Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology**. *Semin Immunopathol*. 2017 Jul;39(5):529-539. PubMed: <https://pubmed.gov/28466096>. Full-text: <https://doi.org/10.1007/s00281-017-0629-x>
- Chen C, Huang J, Cheng Z, et al. **Favipiravir versus Arbidol for COVID-19: A Randomized Clinical Trial**. Posted March 27, medRxiv. Full-text: <https://doi.org/10.1101/2020.03.17.20037432>
- Chen N, Zhou M, Dong X, et al. **Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study**. *Lancet*. 2020 Feb 15;395(10223):507-513. PubMed: <https://pubmed.gov/32007143>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)
- Chen RC, Tang XP, Tan SY, et al. **Treatment of severe acute respiratory syndrome with glucocorticoids: the Guangzhou experience**. *Chest*. 2006 Jun;129(6):1441-52. PubMed: <https://pubmed.gov/16778260>. Full-text: <https://doi.org/10.1378/chest.129.6.1441>
- Chen YW, Yiu CB, Wong KY. **Prediction of the SARS-CoV-2 (2019-nCoV) 3C-like protease (3CL (pro)) structure: virtual screening reveals velpatasvir, ledipasvir, and other drug repurposing candidates**. *F1000Res*. 2020 Feb 21;9:129. PubMed: <https://pubmed.gov/32194944>. Full-text: <https://doi.org/10.12688/f1000research.22457.1>
- Chorin E, Wadhvani L, Magnani S, et al. **QT Interval Prolongation and Torsade De Pointes in Patients with COVID-19 treated with Hydroxychloroquine/Azithromycin**. *Heart Rhythm*. 2020 May 11:S1547-5271(20)30435-5. PubMed: <https://pubmed.gov/32407884> . Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2020.05.014>
- Chu CM, Cheng VC, Hung IF, et al. **Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings**. *Thorax*. 2004 Mar;59(3):252-6. PubMed: <https://pubmed.gov/14985565>. Full-text: <https://doi.org/10.1136/thorax.2003.012658>
- Cockrell AS, Yount BL, Scobey T, et al. **A mouse model for MERS coronavirus-induced acute respiratory distress syndrome**. *Nat Microbiol*. 2016 Nov 28;2:16226. PubMed: <https://pubmed.gov/27892925>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/nmicrobiol.2016.226>

- Day JW, Fox TA, Halsey R, Carpenter B, Kottaridis PD. **IL-1 blockade with anakinra in acute leukaemia patients with severe COVID-19 pneumonia appears safe and may result in clinical improvement.** *Br J Haematol.* 2020 May 21. PubMed: <https://pubmed.gov/32438450> . Full-text: <https://doi.org/10.1111/bjh.16873>
- De Meyer S, Bojkova D, Cinati J, et al. **Lack of Antiviral Activity of Darunavir against SARS-CoV-2.** doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.03.20052548>
- Delang L, Abdelnabi R, Neyts J. **Favipiravir as a potential countermeasure against neglected and emerging RNA viruses.** *Antiviral Res.* 2018 May;153:85-94. PubMed: <https://pubmed.gov/29524445>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2018.03.003>
- Deng L, Li C, Zeng Q, et al. **Arbidol combined with LPV/r versus LPV/r alone against Corona Virus Disease 2019: A retrospective cohort study.** *J Infect.* 2020 Mar 11. PubMed: <https://pubmed.gov/32171872>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.002>
- Dimopoulos G, de Mast Q, Markou N, et al. **Favorable anakinra responses in severe COVID-19 patients with secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis.** *Cell Host and Microbe* 2020, May 14. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.05.007>
- Du YX, Chen XP. **Favipiravir: pharmacokinetics and concerns about clinical trials for 2019-nCoV infection.** *Clin Pharmacol Ther.* 2020 Apr 4. PubMed: <https://pubmed.gov/32246834>. Full-text: <https://doi.org/10.1002/cpt.1844>
- Duan K, Liu B, Li C, et al. **Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients.** *PNAS* 2020, April 6. <https://doi.org/10.1073/pnas.2004168117>
- Elfiky AA. **Anti-HCV, nucleotide inhibitors, repurposing against COVID-19.** *Life Sci.* 2020 May 1;248:117477. PubMed: <https://pubmed.gov/32119961>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117477>
- Fadel R, Morrison AR, Vahia A, et al. **Early Short Course Corticosteroids in Hospitalized Patients with COVID-19.** *Clin Infect Dis.* 2020 May 19:ciaa601. PubMed: <https://pubmed.gov/32427279> . Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa601>
- Falzarano D, de Wit E, Rasmussen AL, et al. **Treatment with interferon-alpha2b and ribavirin improves outcome in MERS-CoV-infected rhesus macaques.** *Nat Med.* 2013 Oct;19(10):1313-7. PubMed: <https://pubmed.gov/24013700>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/nm.3362>
- Fan J, Zhang X, Liu J, et al. **Connecting hydroxychloroquine in vitro antiviral activity to in vivo concentration for prediction of antiviral effect: a critical step in treating COVID-19 patients.** *Clin Infect Dis.* 2020 May 21:ciaa623. PubMed: <https://pubmed.gov/32435791> . Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa623>
- FDA. Fact sheet for health care providers. **Emergency use authorization (EUA) of Remdesivir. (GS-5734™).** <https://www.fda.gov/media/137566/download>
- Freedberg DE, Conigliaro J, Wang TC, et al. **Famotidine Use is Associated with Improved Clinical Outcomes in Hospitalized COVID-19 Patients: A Propensity Score Matched Retrospective Cohort Study.** *Gastroenterology.* 2020 May 21:S0016-5085(20)34706-5. PubMed: <https://pubmed.gov/32446698>. Full-text: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.05.053>
- Gao J, Tian Z, Yang X. **Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies.** *Biosci Trends.* 2020 Mar 16;14(1):72-73. PubMed: <https://pubmed.gov/32074550>. Full-text: <https://doi.org/10.5582/bst.2020.01047>
- Gautret P, Lagier JC, Parola P, et al. **Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial.** *Int J Antimicrob Agents.* 2020 Mar 20:105949. PubMed: <https://pubmed.gov/32205204>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105949>
- Geleris J, Sun Y, Platt J, et al. **Observational Study of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19.** *N Engl J Med.* 2020 May 7. PubMed: <https://pubmed.gov/32379955> . Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2012410>
- Goldman JD, Lye DC, Hui DS, et al. **Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid-19.** May 27, 2020 . <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2015301>
- Gregoire M, Le Turnier P, Gaborit BJ, et al. **Lopinavir pharmacokinetics in COVID-19 patients.** *J Antimicrob Chemother.* 2020 May 22:dkaa195. PubMed: <https://pubmed.gov/32443151> . Full-text: <https://doi.org/10.1093/jac/dkaa195>
- Grein J, Ohmagari N, Shin D, et al. **Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19.** *N Engl J Med.* 2020 Apr 10. PubMed: <https://pubmed.gov/32275812>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2007016>

- Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. **Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China.** *N Engl J Med.* 2020 Feb 28. PubMed: <https://pubmed.gov/32109013>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>
- Härter G, Spinner CD, Roeder J, et al. **COVID-19 in people living with human immunodeficiency virus: a case series of 33 patients.** *Infection.* 2020 May 11:1-6. PubMed: <https://pubmed.gov/32394344>. Full-text: <https://doi.org/10.1007/s15010-020-01438-z>
- Hernandez AV, Roman YM, Pasupuleti V, et al. **Hydroxychloroquine or Chloroquine for Treatment or Prophylaxis of COVID-19: A Living Systematic Review.** *Annals of Internal Medicine* 27 May 2020. Full-text: <https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/M20-2496>
- Hoffmann M, Kleine-Weber H, Krüger N, Müller M, Drosten C, Pöhlmann S. **The novel coronavirus 2019 (2019-nCoV) uses the SARS-coronavirus receptor ACE2 and the cellular protease TMPRSS2 for entry into target cells.** 2020. <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.01.31.929042v1>
- Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. **SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor.** *Cell.* 2020 Mar 4. PubMed: <https://pubmed.gov/32142651>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>
- Huet T, Beaussier H, Voisin O, et al. **Anakinra for severe forms of COVID-19: a cohort study.** *Lancet Rheumatol* 2020, May 29, 2020. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30164-8](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30164-8)
- Hung IF, Lung KC, Tso EY, et al. **Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir-ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomised, phase 2 trial.** *Lancet.* 2020 May 8:S0140-6736(20)31042-4. PubMed: <https://pubmed.gov/32401715>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31042-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31042-4)
- Ji Y, Ma Z, Peppelenbosch MP, Pan Q. **Potential association between COVID-19 mortality and health-care resource availability.** *Lancet Glob Health.* 2020 Apr;8(4):e480. PubMed: <https://pubmed.gov/32109372>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(20\)30068-1](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(20)30068-1)
- Jin Z, Du X, Xu Y, et al. **Structure of M(pro) from COVID-19 virus and discovery of its inhibitors.** *Nature.* 2020 Apr 9. PubMed: <https://pubmed.gov/32272481>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2223-y>
- Ju B, Zhang Q, Ge J, et al. **Human neutralizing antibodies elicited by SARS-CoV-2 infection.** *Nature.* 2020 May 26. PubMed: <https://pubmed.gov/32454513>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2380-z>
- Kawase M, Shirato K, van der Hoek L, Taguchi F, Matsuyama S. **Simultaneous treatment of human bronchial epithelial cells with serine and cysteine protease inhibitors prevents severe acute respiratory syndrome coronavirus entry.** *J Virol.* 2012 Jun;86(12):6537-45. PubMed: <https://pubmed.gov/22496216>. Full-text: <https://doi.org/10.1128/JVI.00094-12>
- Kim AH, Sparks JA, Liew JW. **A Rush to Judgment? Rapid Reporting and Dissemination of Results and Its Consequences Regarding the Use of Hydroxychloroquine for COVID-19.** *Ann Intern Med* 2020. DOI: <https://doi.org/10.7326/M20-1223>
- Kupferschmidt K. **Scientists put survivors' blood plasma to the test.** *Science* 29 May 2020: Vol. 368, Issue 6494, pp. 922-923. Full-text: <https://doi.org/10.1126/science.368.6494.922>
- Ledford H. **Chloroquine hype is derailing the search for coronavirus treatments.** *Nature Medicine,* 24 April 2020. Full-text <https://www.nature.com/articles/d41586-020-01165-3>
- Lian N, Xie H, Lin S, Huang J, Zhao J, Lin Q. **Umifenovir treatment is not associated with improved outcomes in patients with coronavirus disease 2019: a retrospective study.** *Clin Microbiol Infect.* 2020 Apr 25:S1198-743X(20)30234-2. PubMed: <https://pubmed.gov/32344167>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.04.026>
- Ling Y, Xu SB, Lin YX, et al. **Persistence and clearance of viral RNA in 2019 novel coronavirus disease rehabilitation patients.** *Chin Med J (Engl).* 2020 Feb 28. PubMed: <https://pubmed.gov/32118639>. Full-text: <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000000774>
- Mair-Jenkins J, Saavedra-Campos M, Baillie JK, et al. **The effectiveness of convalescent plasma and hyperimmune immunoglobulin for the treatment of severe acute respiratory infections of viral etiology: a systematic review and exploratory meta-analysis.** *J Infect Dis.* 2015 Jan 1;211(1):80-90. PubMed: <https://pubmed.gov/25030060>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiu396>
- Marfella R, Paolisso P, Sardu C, et al. **Negative impact of hyperglycaemia on tocilizumab therapy in Covid-19 patients.** *Diabetes Metab.* 2020 May 21:S1262-3636(20)30082-3. PubMed: <https://pubmed.gov/32447102>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2020.05.005>

- McKee S. **Positive early data from siltuximab COVID-19 trial.** 2<sup>nd</sup> April 2020. [http://www.pharmatimes.com/news/positive\\_early\\_data\\_from\\_siltuximab\\_covid-19\\_trial\\_1334145](http://www.pharmatimes.com/news/positive_early_data_from_siltuximab_covid-19_trial_1334145)
- Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. **COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression.** *Lancet.* 2020 Mar 16. PubMed: <https://pubmed.gov/32192578>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0)
- Mihai C, Dobrota R, Schroder M, et al. **COVID-19 in a patient with systemic sclerosis treated with tocilizumab for SSc-ILD.** *Ann Rheum Dis.* 2020 Apr 2. PubMed: <https://pubmed.gov/32241792>. Full-text: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217442>
- Morena V, Milazzo L, Oreni L, et al. **Off-label use of tocilizumab for the treatment of SARS-CoV-2 pneumonia in Milan, Italy.** *Eur J Intern Med.* 2020 May 21:S0953-6205(20)30196-5. PubMed: <https://pubmed.gov/32448770>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2020.05.011>
- Morse JS, Lalonde T, Xu S, Liu WR. **Learning from the Past: Possible Urgent Prevention and Treatment Options for Severe Acute Respiratory Infections Caused by 2019-nCoV.** *Chembiochem.* 2020 Mar 2;21(5):730-738. PubMed: <https://pubmed.gov/32022370>. Full-text: <https://doi.org/10.1002/cbic.202000047>
- Mulangu S, Dodd LE, Davey RT Jr, et al. **A Randomized, Controlled Trial of Ebola Virus Disease Therapeutics.** *N Engl J Med.* 2019 Dec 12;381(24):2293-2303. PubMed: <https://pubmed.gov/31774950>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1910993>
- NIH. **NIH clinical trial shows Remdesivir accelerates recovery from advanced COVID-19.** Press release. <https://www.niaid.nih.gov/>. Full-text: <https://www.nih.gov/news-events/news-releases/nih-clinical-trial-shows-remdesivir-accelerates-recovery-advanced-covid-19>
- Omrani AS, Saad MM, Baig K, et al. **Ribavirin and interferon alfa-2a for severe Middle East respiratory syndrome coronavirus infection: a retrospective cohort study.** *Lancet Infect Dis.* 2014 Nov;14(11):1090-1095. PubMed: <https://pubmed.gov/25278221>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(14\)70920-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(14)70920-X)
- Park A, Iwasaki A. **Type I and Type III Interferons – Induction, Signaling, Evasion, and Application to Combat COVID-19.** *Cell Host Microbe* 2020, May 27. Full-text: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1931312820302900>
- Park SY, Lee JS, Son JS, et al. **Post-exposure prophylaxis for Middle East respiratory syndrome in healthcare workers.** *J Hosp Infect.* 2019 Jan;101(1):42-46. PubMed: <https://pubmed.gov/30240813>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2018.09.005>
- PR Press release. **Favipiravir.** <https://www.chinadaily.com.cn/a/202002/17/WS5e49efc2a310128217277fa3.html>
- Praveen D, Chowdary PR, Aanandhi MV. **Baricitinib - a januase kinase inhibitor - not an ideal option for management of COVID-19.** *Int J Antimicrob Agents.* 2020 Apr 4:105967. PubMed: <https://pubmed.gov/32259575>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105967>
- Remy KE, Brakenridge SC, Francois B, et al. **Immunotherapies for COVID-19: lessons learned from sepsis.** *Lancet Respir Med.* 2020 Apr 28:S2213-2600(20)30217-4. PubMed: <https://pubmed.gov/32444269>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30217-4](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30217-4)
- Richardson P, Griffin I, Tucker C, et al. **Baricitinib as potential treatment for 2019-nCoV acute respiratory disease.** *Lancet.* 2020 Feb 15;395(10223):e30-e31. PubMed: <https://pubmed.gov/32032529>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30304-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30304-4)
- Rome BN, Avorn J. **Drug Evaluation during the Covid-19 Pandemic.** *N Engl J Med.* 2020 Apr 14. PubMed: <https://pubmed.gov/32289216>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMp2009457>
- Rosenberg ES, Dufort EM, Udo T, et al. **Association of Treatment With Hydroxychloroquine or Azithromycin With In-Hospital Mortality in Patients With COVID-19 in New York State.** *JAMA.* 2020 May 11. PubMed: <https://pubmed.gov/32392282>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.8630>
- Russell CD, Millar JE, Baillie JK. **Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury.** *Lancet.* 2020 Feb 15;395(10223):473-475. PubMed: <https://pubmed.gov/32043983>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30317-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30317-2)
- Salazar E, Perez KK, Ashraf M, et al. **Treatment of COVID-19 Patients with Convalescent Plasma.** *Am J Pathol.* 2020 May 27:S0002-9440(20)30257-1. PubMed: <https://pubmed.gov/32473109>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2020.05.014>
- Sayburn A. **Covid-19: trials of four potential treatments to generate “robust data” of what works.** *BMJ.* 2020 Mar 24;368:m1206. PubMed: <https://pubmed.gov/32209549>. Full-text: <https://doi.org/10.1136/bmj.m1206>

- Schoergenhofer C, Jilma B, Stimpfl T, Karolyi M, Zoufaly A. **Pharmacokinetics of Lopinavir and Ritonavir in Patients Hospitalized With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)**. *Ann Intern Med*. 2020 May 12. PubMed: <https://pubmed.gov/32422065> . Full-text: <https://doi.org/10.7326/M20-1550>
- Shalhoub S, Farahat F, Al-Jiffri A, et al. **IFN-alpha2a or IFN-beta1a in combination with ribavirin to treat Middle East respiratory syndrome coronavirus pneumonia: a retrospective study**. *J Antimicrob Chemother*. 2015 Jul;70(7):2129-32. PubMed: <https://pubmed.gov/25900158>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/jac/dkv085>
- Shang L, Zhao J, Hu Y, Du R, Cao B. **On the use of corticosteroids for 2019-nCoV pneumonia**. *Lancet*. 2020 Feb 29;395(10225):683-684. PubMed: <https://pubmed.gov/32122468>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30361-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30361-5)
- Shanmugaraj B, Siri wattananon K, Wangkanont K, Phoolcharoen W. **Perspectives on monoclonal antibody therapy as potential therapeutic intervention for Coronavirus disease-19 (COVID-19)**. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2020 Mar;38(1):10-18. PubMed: <https://pubmed.gov/32134278>. Full-text: <https://doi.org/10.12932/AP-200220-0773>
- Sheahan TP, Sims AC, Graham RL, et al. **Broad-spectrum antiviral GS-5734 inhibits both epidemic and zoonotic coronaviruses**. *Sci Transl Med*. 2017 Jun 28;9(396). PubMed: <https://pubmed.gov/28659436>. Full-text: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aal3653>
- Sheahan TP, Sims AC, Leist SR, et al. **Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV**. *Nat Commun*. 2020 Jan 10;11(1):222. PubMed: <https://pubmed.gov/31924756>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41467-019-13940-6>
- Shen C, Wang Z, Zhao F, et al. **Treatment of 5 Critically Ill Patients With COVID-19 With Convalescent Plasma**. *JAMA*. 2020 Mar 27. PubMed: <https://pubmed.gov/32219428>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4783>
- Shiraki K, Daikoku T. **Favipiravir, an anti-influenza drug against life-threatening RNA virus infections**. *Pharmacol Ther*. 2020 Feb 22:107512. PubMed: <https://pubmed.gov/32097670>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2020.107512>
- Stebbing J, Phelan A, Griffin I, et al. **COVID-19: combining antiviral and anti-inflammatory treatments**. *Lancet Infect Dis*. 2020 Feb 27. PubMed: <https://pubmed.gov/32113509>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30132-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30132-8)
- Stockman LJ, Bellamy R, Garner P. **SARS: systematic review of treatment effects**. *PLoS Med*. 2006 Sep;3(9):e343. PubMed: <https://pubmed.gov/16968120>. Full-text: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0030343>
- Tang W, Cao Z, Han M, et al. **Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate coronavirus disease 2019: open label, randomised controlled trial**. *BMJ*. 2020 May 14;369:m1849. PubMed: <https://pubmed.gov/32409561>. Full-text: <https://doi.org/10.1136/bmj.m1849>
- Tanne JH. **Covid-19: FDA approves use of convalescent plasma to treat critically ill patients**. *BMJ*. 2020 Mar 26;368:m1256. PubMed: <https://pubmed.gov/32217555>. Full-text: <https://doi.org/10.1136/bmj.m1256>
- Touret F, de Lamballerie X. **Of chloroquine and COVID-19**. *Antiviral Res*. 2020 Mar 5;177:104762. PubMed: <https://pubmed.gov/32147496>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104762>
- Wang C, Li W, Drabek D, et al. **A human monoclonal antibody blocking SARS-CoV-2 infection**. *Nat Commun*. 2020 May 4;11(1):2251. PubMed: <https://pubmed.gov/32366817> . Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41467-020-16256-y>
- Wang M, Cao R, Zhang L, et al. **Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro**. *Cell Res*. 2020 Mar;30(3):269-271. PubMed: <https://pubmed.gov/32020029>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41422-020-0282-0>
- Wang Y, Zhang D, Du G, et al. **Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial**. April 29, 2020 DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31022-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31022-9). [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)31022-9/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)31022-9/fulltext)
- WHO. **Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected**. March 13 [https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected)
- Wu C, Chen X, Cai Y, et al. **Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China**. *JAMA Intern Med*.

- 2020 Mar 13. PubMed: <https://pubmed.gov/32167524>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994>
- Wu D, Yang XO. **TH17 responses in cytokine storm of COVID-19: An emerging target of JAK2 inhibitor Fedratinib.** *J Microbiol Immunol Infect.* 2020 Mar 11. PubMed: <https://pubmed.gov/32205092>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.03.005>
- Wu J, Li W, Shi X, et al. **Early antiviral treatment contributes to alleviate the severity and improve the prognosis of patients with novel coronavirus disease (COVID-19).** *J Intern Med.* 2020 Mar 27. PubMed: <https://pubmed.gov/32220033>. Full-text: <https://doi.org/10.1111/joim.13063>
- Wu Y, Wang F, Shen C, et al. **A noncompeting pair of human neutralizing antibodies block COVID-19 virus binding to its receptor ACE2.** *Science* 13 May 2020. eabc2241. Full-text: <https://science.sciencemag.org/content/early/2020/05/12/science.abc2241?rss=1>
- Xu X, Han M, Li T. **Effective treatment of severe COVID-19 patients with Tocilizumab.** *chinaXiv:202003.00026v1*
- Yao X, Ye F, Zhang M, et al. **In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2).** *Clin Infect Dis.* 2020 Mar 9. PubMed: <https://pubmed.gov/32150618>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa237>
- Young BE, Ong SWX, Kalimuddin S, et al. **Epidemiologic Features and Clinical Course of Patients Infected With SARS-CoV-2 in Singapore.** *JAMA.* 2020 Mar 3. PubMed: <https://pubmed.gov/32125362>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.3204>
- Zeng QL, Yu ZJ, Gou JJ, et al. **Effect of Convalescent Plasma Therapy on Viral Shedding and Survival in COVID-19 Patients.** *J Infect Dis.* 2020 Apr 29. PubMed: <https://pubmed.gov/32348485>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa228>
- Zhang L, Lin D, Sun X, et al. **Crystal structure of SARS-CoV-2 main protease provides a basis for design of improved alpha-ketoamide inhibitors.** *Science.* 2020 Mar 20. PubMed: <https://pubmed.gov/32198291>. Full-text: <https://doi.org/10.1126/science.abb3405>
- Zhao JP, Hu Y, Du RH, et al. **Expert consensus on the use of corticosteroid in patients with 2019-nCoV pneumonia.** *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 2020 Mar 12;43(3):183-184. Full-text: <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.03.008>
- Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. **A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin.** *Nature.* 2020 Mar;579(7798):270-273. PubMed: <https://pubmed.gov/32015507>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>
- Zhu Z, Lu Z, Xu T, et al. **Arbidol Monotherapy is Superior to Lopinavir/ritonavir in Treating COVID-19.** *J Infect.* 2020 Apr 10. PubMed: <https://pubmed.gov/32283143>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.060>
- Zumla A, Azhar EI, Arabi Y, et al. **Host-directed therapies for improving poor treatment outcomes associated with the middle east respiratory syndrome coronavirus infections.** *Int J Infect Dis.* 2015 Nov;40:71-4. PubMed: <https://pubmed.gov/26365771>. Full-text: [https://doi.org/S1201-9712\(15\)00215-5](https://doi.org/S1201-9712(15)00215-5)
- Zumla A, Hui DS, Azhar EI, Memish ZA, Maeurer M. **Reducing mortality from 2019-nCoV: host-directed therapies should be an option.** *Lancet.* 2020 Feb 22;395(10224):e35-e36. PubMed: <https://pubmed.gov/32035018>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30305-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30305-6)

## 9. COVID-19 severo

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

### Lista de control para hospitales

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

### Ingresos de pacientes en UCI

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

### Manejo de pacientes críticos

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

Excelente actualización detallada para anestesiólogos e intensivistas.

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

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

Matthay MA, Aldrich JM, Gotts JE. **Treatment for severe acute respiratory distress syndrome from COVID-19.** Lancet Respir Med. 2020 Mar 20. pii: S2213-2600(20)30127-2. PubMed: <https://pubmed.gov/32203709>. Fulltext: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30127-2](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30127-2)

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

Poston JT, Patel BK, Davis AM. **Management of Critically Ill Adults With COVID-19.** JAMA. 2020 Mar 26.  
 Fulltext: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4914>

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

Stam HJ, Stucki G, Bickenbach J. **COVID-19 and Post Intensive Care Syndrome: A Call for Action.** J Rehabil Med. 2020 Apr 14. PubMed: <https://pubmed.gov/32286675>. Full-text: <https://doi.org/10.2340/16501977-2677>.

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

Lyons C, Callaghan M. **The use of high-flow nasal oxygen in COVID-19.** Anaesthesia. 2020 Apr 4. PubMed: <https://pubmed.gov/32246843>. Full-text: <https://doi.org/10.1111/anae.15073>.

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

Smereka J, Puslecki M, Ruetzler K, et al. **Extracorporeal membrane oxygenation in COVID-19.** Cardiol J. 2020 Apr 14. pii: VM/OJS/J/68313. PubMed: <https://pubmed.gov/32285929>. Full-text: <https://doi.org/10.5603/CJ.a2020.0053>.

Breve reseña sobre ECMO (Oxigenación por Membrana Extracorpórea).

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

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

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

Cook TM, El-Boghdady K, McGuire B, McNarry AF, Patel A, Higgs A. **Consensus guidelines for managing the airway in patients with COVID-19.** Anaesthesia. 2020 Mar 27. PubMed: <https://pubmed.gov/32221970>. Fulltext: <https://doi.org/10.1111/anae.15054>

Luo M, Cao S, Wei L, et al. **Precautions for Intubating Patients with COVID-19.** Anesthesiology. 2020 Mar 19. PubMed: <https://pubmed.gov/32195703>. Fulltext: <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000003288>

Lentz RJ, Colt H. **Summarizing societal guidelines regarding bronchoscopy during the COVID-19 pandemic.** Respirology. 2020 Apr 11. PubMed: <https://pubmed.gov/32277733>. Full-text: <https://doi.org/10.1111/resp.13824>.

Loftus RW, Dexter F, Parra MC, Brown JR. **Importance of oral and nasal decontamination for patients undergoing anesthetics during the COVID-19 era.** Anesth Analg. 2020 Apr 3. PubMed: <https://pubmed.gov/32250978>. Full-text: <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000004854>.

Cheung JC, Ho LT, Cheng JV, Cham EYK, Lam KN. **Staff safety during emergency airway management for COVID-19 in Hong Kong.** Lancet Respir Med. 2020 Feb 24. pii: S2213-2600(20)30084-9. Fulltext: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30084-9](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30084-9)

## Triaje para el tratamiento de cuidados intensivos

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

## Procedimientos

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

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

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

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

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

Tromboprofilaxis y monitorización de laboratorio.

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

Cómo realizar una traqueotomía.

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

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

Recomendaciones para realizar autopsias.



## 10. Comorbilidades

Christian Hoffmann

Se han publicado cientos de artículos en las últimas semanas, haciendo intentos bien intencionados de determinar si los pacientes con diferentes comorbilidades son más susceptibles a la infección por SARS-CoV-2 o con mayor riesgo de enfermedad grave. Este diluvio de publicaciones científicas ha dado lugar a incertidumbre mundial. Por varias razones, muchos estudios deben ser interpretados con extrema precaución.

En primer lugar, en muchos artículos, el número de pacientes con comorbilidades específicas es bajo. Los tamaños muestrales pequeños impiden una comparación precisa del riesgo de COVID-19 entre estos pacientes y la población general. También pueden sobreestimar la mortalidad, especialmente si las observaciones se hicieron en el hospital (sesgo de notificación). Además, la manifestación clínica y la relevancia de una afección pueden ser heterogéneas. ¿La hipertensión es tratada o no tratada? ¿Cuál es la etapa de la EPOC, sólo leve o muy grave con niveles bajos de oxígeno en la sangre? ¿El "cáncer" se cura, no se trata o se trata activamente? ¿Estamos hablando de un seminoma curado por orquiectomía quirúrgica hace años o sobre cuidados paliativos para el cáncer de páncreas? ¿Qué es un "exfumador": alguien que decidió dejar de fumar hace 20 años después de unos meses dando bocanadas sin inhalar el humo durante la adolescencia o alguien con 40 años de paquete que se detuvo el día antes de su trasplante de pulmón? ¿Significa "VIH" una infección bien controlada durante mucho tiempo y exitosa o un caso de SIDA no tratado? Desafortunadamente, muchos investigadores tienden a combinar estos casos, con el fin de obtener un número más grande y conseguir que su artículo se publique.

En segundo lugar, hay numerosos factores de confusión a tener en cuenta. En algunas series de casos, sólo se describen pacientes sintomáticos, en otros sólo aquellos que fueron hospitalizados (y que tienen *per se* un mayor riesgo de enfermedad grave). En algunos países, cada paciente con infección por SARS-CoV-2 será hospitalizado, en otros sólo aquellos con factores de riesgo o con COVID-19 grave. Las políticas de diagnóstico varían ampliamente entre países. El grupo de control (con o sin comorbilidades) no siempre está bien definido. Las muestras pueden no ser representativas, los factores de riesgo pueden no tenerse en cuenta correctamente. A veces, hay información incompleta sobre la distribución de la edad, etnia, comorbilidades, tabaquismo, consumo de drogas y sexo (hay algunas pruebas de que, en las pacientes femeninas, las comorbilidades no tienen o tienen menor impacto en el curso de la enfermedad, en comparación con los hombres (Meng 2020)). Todas estas cuestiones presentan importantes limitaciones y sólo unos pocos estudios han abordado todas ellas.

En tercer lugar, los documentos de comorbilidad han llevado a una sobrecarga de información. Sí, prácticamente todas las disciplinas médicas y todos los especialistas tienen que hacer frente a la pandemia actual. Y sí, todo el mundo tiene que estar alerta en estos días; psiquiatras y cirujanos estéticos. Cientos de directrices o documentos de posición se han publicado en las últimas semanas, tratando de equilibrar cuidadosamente el miedo a COVID-19 contra las terribles consecuencias de no tratar otras enfermedades que no sean COVID-19 de manera eficaz u oportuna, y todo esto en ausencia de datos. El 15 de mayo, una búsqueda de PubMed dio 530 pautas o consideraciones sobre enfermedades específicas en el contexto de COVID-19, entre ellas las de glioma de grado IV (Bernhardt 2020, idea de fondo: no retrasar el tratamiento), sino también para la disfonía y la rehabilitación de voz (Mattei 2020: se puede posponer), hemangiomas infantiles (Frieden 2020: utilizar la telemedicina), alergia ocular (Leonardi 2020: muy controvertido), anoscopia de alta resolución (Mistrangelo2020: también controvertido), gestión de la migraña (Szperka 2020: utilizar telesalu y reconstrucción mamaria (Salgarello 2020: aplazar "siempre que sea posible"), por nombrar sólo algunos.

Estas recomendaciones generalmente no son útiles. Se aplican durante unas semanas, durante escenarios de crisis de salud aguda, como se ve en los sistemas de atención de salud desbordados en Wuhan, Bérgamo, Madrid o Nueva York. En otras ciudades o incluso unas semanas más tarde, los algoritmos propuestos ya están obsoletos. Y nadie necesita una recomendación de 60 páginas, concluyendo que "el juicio clínico y la toma de decisiones deben ser ejercidos caso por caso". Sin embargo, se han publicado algunos artículos importantes durante los últimos meses, un par de ellos con datos muy útiles, apoyando el manejo de pacientes con comorbilidades. A continuación, abordaremos brevemente este asunto.

## Hipertensión y comorbilidades cardiovasculares

Desde el comienzo de la pandemia, la hipertensión y/o las enfermedades cardiovasculares (ECV) se han identificado como posibles factores de riesgo de enfermedad grave y muerte (al menos dos estudios habían realizado un análisis multivariado (Tabla 1)). Sin embargo, todos los estudios fueron retrospectivos, incluyeron sólo pacientes hospitalizados y no distinguieron entre hipertensión no controlada y controlada ni utilizaron definiciones diferentes para la ECV. Los análisis multivariados que se ajustaron a los confusores se realizaron en sólo unos pocos estudios. Además, se analizaron diferentes resultados y grupos de pacientes.

**Tabla 1.** Hipertensión en estudios de cohortes más grandes, prevalencia y resultado

Estudio	Muestra	¿Hipertensión presente?	Multivariante, hazard u odds ratio (95% CI) al final
Wang 2020	344 pts de UCI, Tongji, China	Supervivientes vs No-Supervivientes: 34 vs 52%	No realizado
Grasselli 2020	521 pts de UCI, 72 hospitales de Italia	Alta de la UCI vs muerte en la UCI: 40 vs 63%	No realizado
Guan 2020	1,099 pts hospitalizados, 522 hospitales de China	Enfermedad no grave vs grave: 13 vs 24%	No realizado
Zhou 2020	191 pts hospitalizados de Jinyintany y Wuhan	Supervivientes vs No-Supervivientes: 23 vs 48%	No realizado
Shi 2020	487 pts hospitalizados de Zhejiang Province	Enfermedad no grave al ingreso vs enfermedad grave: 17 vs 53%	OR 2.7 (1.3-5.6) para enfermedad grave al ingreso
Guan 2020	1,590 pts hospitalizados, 575 hospitales de China	Curso no severo vs severo: 13 vs 33%	HR 1.6 (1.1-2.3) para curso severo (UCI, VMI, muerte)
Goyal 2020	393 pts hospitalizados, 2 hospitales de Nueva York	No VMI durante la estancia vs VMI: 48 vs 54%	No realizado

VMI ventilación mecánica invasiva, UCI unidad de cuidados intensivos

Según algunos expertos, los datos actuales no implican necesariamente una relación causal entre la hipertensión y la gravedad de COVID-19. “Tampoco está claro si la presión arterial no controlada es un factor de riesgo para adquirir COVID-19, o si la presión arterial controlada entre los pacientes con hipertensión es o no menos factor de riesgo” (Schiffirin 2020). Lo mismo se aplica a ECV, con la diferencia de que los números aquí son aún más bajos.

Sin embargo, desde un punto de vista mecanicista, parece muy plausible que los pacientes con enfermedades cardiovasculares subyacentes y daños preexistentes a los vasos sanguíneos como la aterosclerosis puedan enfrentarse a mayores riesgos de enfermedades graves. Durante las últimas semanas, ha quedado claro que SARS-CoV-2 puede atacar directa o indirectamente el corazón, riñón y vasos sanguíneos.

Varias manifestaciones cardíacas de COVID-19 suceden simultáneamente en muchos pacientes (ver capítulo Manifestaciones Clínicas). La infección puede provocar daño muscular cardíaco, constricción de los vasos sanguíneos y niveles elevados de citoquinas que inducen la inflamación. Estos efectos adversos directos e indirectos del virus pueden ser especialmente perjudiciales en aquellos con enfermedades cardíacas ya establecidas. Durante los próximos meses, aprenderemos mucho más sobre el papel y las contribuciones de la arteriosclerosis en la patogénesis de COVID-19.

## Tratamiento de la hipertensión durante la pandemia

Apenas ha habido un tema en los últimos meses que haya mantenido a los médicos y sus pacientes tan ocupados como la cuestión de si los medicamentos antihipertensivos como los inhibidores de la ECA (IECA) o los bloqueadores de los receptores de angiotensina (ARA) pueden causar daño a los pacientes. Las observaciones incontroladas de mayor riesgo de mortalidad en pacientes con hipertensión, ECV (ver arriba) y diabetes plantearon preocupaciones. Estas condiciones comparten la fisiopatología subyacente del sistema de renina-angiotensina-aldosterona, que puede ser clínicamente importante. En particular, la actividad de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) está desregulada (en aumento) en enfermedades cardiovasculares ([Vaduganathan 2020](#)). Como la entrada de células SARS-CoV-2 depende de ECA2 ([Hoffmann 2020](#)), el aumento de los niveles de ACE2 puede aumentar la virulencia del virus dentro del pulmón y el corazón.

IECAs o ARAs pueden alterar ECA2, y la variación en la expresión de ECA2 puede ser en parte responsable de la virulencia de la enfermedad. Sin embargo, el primer estudio sustancial para examinar la asociación entre las concentraciones plasmáticas de ECA2 y el uso de IECA/ARA no apoya esta hipótesis: en dos grandes cohortes de la era pre-COVID-19, las concentraciones plasmáticas de ECA2 fueron notablemente más altas en hombres que en mujeres, pero no variaron con el uso de ECA/ARA ([Sama 2020](#)). Una revisión reciente de 12 estudios en animales y 12 estudios en humanos concluye abrumadoramente que la administración de ambas clases de fármacos no aumenta la expresión de ECA2 ([Sriram 2020](#)).

Sin embargo, persisten algunas preocupaciones sobre los efectos nocivos y algunas fuentes de los medios de comunicación e incluso artículos científicos han pedido la interrupción de estos medicamentos. Esto es destacable, ya que los datos clínicos apuntan en la dirección opuesta. Algunos pequeños estudios retrospectivos de China no han mostrado ningún efecto negativo ([Meng 2020](#), [Yang 2020](#)). En el estudio más grande, 188 pacientes que tomaron IECA/ARA fueron comparados con 940 pacientes que no los utilizaron. Cabe destacar que la tasa de mortalidad no ajustada fue menor en el grupo IECA/ARA (3,7% frente a 9,8%) y un menor riesgo también se encontró en un modelo de Cox multivariante ([Zhang 2020](#)).

A principios de mayo, dos grandes estudios fueron publicados en el NEJM (un tercero se retractó más tarde). Aunque ambos eran observacionales (con la posibilidad de confusión), su mensaje era coherente - ninguno mostró ninguna evidencia de daño

(Jarcho 2020). Un estudio analizó 2.573 pacientes COVID-19 con hipertensión de Nueva York, entre ellos un 25% con enfermedad grave (Reynolds 2020). Después de examinar diferentes clases de medicamentos antihipertensivos – inhibidores de la ECA, ARAs, betabloqueantes, bloqueadores de los canales de calcio y diuréticos tiazídicos, los autores descartaron cualquier diferencia sustancial en la probabilidad de desarrollar COVID-19 grave, con al menos 97.5% de certeza para todas las clases de medicamentos.

El segundo estudio examinó una posible relación independiente entre IECA/ARAs y la susceptibilidad a COVID-19 (Mancia 2020). Los autores compararon 6.272 casos italianos (positivos para SARS-CoV-2) con 30.759 beneficiarios del Servicio Regional de Salud (controles) según sexo, edad y municipio de residencia. No hubo evidencia de que los inhibidores de la ECA o los ARA modificaran la susceptibilidad a COVID-19. Los resultados se aplican tanto a ambos sexos como a personas más jóvenes y mayores.

En conclusión, los inhibidores de la ECA y/o los ARAs no deben interrumpirse (Bavishi 2020, Sriram 2020, Vaduganathan 2020). Al menos cuatro ensayos aleatorizados planean evaluar IECAs y ARAs para el tratamiento de COVID-19 (Mackey 2020). Según una breve revisión, el tratamiento adyuvante y la continuación de la terapia preexistente con estatinas podrían mejorar el curso clínico de los pacientes con COVID-19, ya sea por su acción inmunomoduladora o mediante la prevención del daño cardiovascular (Castiglioni 2020).

## Tratamiento de la cardiopatía isquémica durante la pandemia

La lesión miocárdica, evidenciada por biomarcadores cardíacos elevados, fue reconocida entre los primeros casos (IAMCEST o IAMSEST) y puede representar la primera manifestación clínica de COVID-19 (Revisiones: Bonow 2020, Valente 2020). Cabe destacar que una lesión culpable a menudo no es identificable por angiografía coronaria. En un estudio de 28 pacientes con IAMCEST, esto sucedió en el 39% (Stefanini 2020). Según los autores, se debe delinear una vía de diagnóstico específica para los pacientes afectados de COVID-19 con IAMCEST, con el objetivo de minimizar los riesgos procedimentales y el riesgo de infección de los proveedores de atención médica. Ya existen informes preliminares sobre una disminución significativa del 32% en el número de intervenciones coronarias percutáneas para los síndromes coronarios agudos (Piccolo 2020). Otros autores han sugerido que, en entornos con recursos limitados para proteger a las fuerzas del trabajo, las terapias fibrinolíticas pueden preferirse sobre las intervenciones coronarias percutáneas primarias (Daniels 2020).

Cabe destacar que varios estudios han encontrado una espectacular disminución de las admisiones para el IAMCEST durante el pico de la epidemia. En Francia se encontró una fuerte disminución del 25% tanto para el IAMCEST agudo (< 24hrs) como para la presentación tardía (> 24 hrs) de IAMCEST (Rangé 2020). Observaciones similares se han hecho en Italia (De Filippo 2020) y en Estados Unidos (Solomon 2020). Las

posibles explicaciones para este fenómeno pueden ser el miedo de los pacientes a venir al hospital o molestar a los sanitarios ocupados, especialmente en el caso de una presentación clínica leve de IAMCEST. Otras hipotéticas razones son la reducción de la contaminación del aire, una mejor adherencia al tratamiento, la actividad física limitada o la ausencia de estrés ocupacional durante el confinamiento. Sin embargo, hay algunas pruebas de que la menor incidencia no refleja una verdadera disminución, sino sólo un daño colateral más de la pandemia. Por ejemplo, los investigadores italianos han encontrado un aumento del 58% de las paradas cardíacas cardíacas fuera del hospital en marzo de 2020 en comparación con el mismo período de 2019 (Baldi 2020).

## Referencias

- Baldi E, Sechi GM, Mare C, et al. **Out-of-Hospital Cardiac Arrest during the Covid-19 Outbreak in Italy.** *N Engl J Med.* 2020 Apr 29. PubMed: <https://pubmed.gov/32348640> . Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2010418>
- Bavishi C, Maddox TM, Messerli FH. **Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection and Renin Angiotensin System Blockers.** *JAMA Cardiol.* 2020 Apr 3. pii: 2764299. PubMed: <https://pubmed.gov/32242890> . Full-text: <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1282>
- Bernhardt D, Wick W, Weiss SE, et al. **Neuro-oncology Management During the COVID-19 Pandemic With a Focus on WHO Grade III and IV Gliomas.** Version 2. *Neuro Oncol.* 2020 May 5;22(7):928-35. PubMed: <https://pubmed.gov/32369601> . Full-text: <https://doi.org/10.1093/neuonc/noaa113>
- Bonow RO, Fonarow GC, O’Gara PT, Yancy CW. **Association of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) With Myocardial Injury and Mortality.** *JAMA Cardiol.* 2020 Mar 27. pii: 2763844. PubMed: <https://pubmed.gov/32219362> . Full-text: <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1105>
- Castiglion V, Chiriacò M, Emdin M, et al. **Statin therapy in COVID-19 infection.** *European Heart Journal Cardiovascular Pharmacotherapy,* 2020, 29 April. Full-text: <https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvaa042>
- Daniels MJ, Cohen MG, Bavry AA, Kumbhani DJ. **Reperfusion of STEMI in the COVID-19 Era - Business as Usual?** *Circulation.* 2020 Apr 13. PubMed: <https://pubmed.gov/32282225> . Full-text: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047122>
- De Filippo O, D’Ascenzo F, Angelini F, et al. **Reduced Rate of Hospital Admissions for ACS during Covid-19 Outbreak in Northern Italy.** *NEJM,* April 28, 2020. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2009166>
- Frieden IJ, Puttgen KB, Drolet BA, et al. **Management of Infantile Hemangiomas during the COVID Pandemic.** *Pediatr Dermatol.* 2020 Apr 16. PubMed: <https://pubmed.gov/32298480> . Full-text: <https://doi.org/10.1111/pde.14196>
- Goyal P, Choi JJ, Pinheiro LC, et al. **Clinical Characteristics of Covid-19 in New York City.** *N Engl J Med.* 2020 Apr 17. PubMed: <https://pubmed.gov/32302078> . Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2010419>
- Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, et al. **Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy.** *JAMA.* 2020 Apr 6. pii: 2764365. PubMed: <https://pubmed.gov/32250385> . Full-text: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.5394>
- Guan WJ, Liang WH, Zhao Y, et al. **Comorbidity and its impact on 1590 patients with Covid-19 in China: A Nationwide Analysis.** *Eur Respir J.* 2020 Mar 26. PubMed: <https://pubmed.gov/32217650> . Full-text: <https://doi.org/10.1183/13993003.00547-2020>
- Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. **Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China.** *N Engl J Med.* 2020 Feb 28. PubMed: <https://pubmed.gov/32109013> . Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>
- Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. **SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor.** *Cell.* 2020 Mar 4. PubMed: <https://pubmed.gov/32142651> . Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>
- Jarcho JA, Ingelfinger JR, Hamel MB, D’Agostino RB Sr, Harrington DP. **Inhibitors of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System and Covid-19.** *N Engl J Med.* 2020 May 1. PubMed: <https://pubmed.gov/32356625> . Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMe2012924>

- Leonardi A, Fauquert JL, Doan S, et al. **Managing ocular allergy in the time of COVID-19.** Allergy. 2020 May 13. PubMed: <https://pubmed.gov/32402114> . Full-text: <https://doi.org/10.1111/all.14361> 32332004
- Mackey K, King VJ, Gurley S. **Risks and Impact of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors or Angiotensin-Receptor Blockers on SARS-CoV-2 Infection in Adults. A Living Systematic Review.** Annals Internal Medicine 2020, May 15. Full-text: <https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/M20-1515>
- Mancia G, Rea F, Ludergnani M, Apolone G, Corrao G. **Renin-Angiotensin-Aldosterone System Blockers and the Risk of Covid-19.** N Engl J Med. 2020 May 1. PubMed: <https://pubmed.gov/32356627> . Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2006923>
- Mattei A, Amy de la Breteque B, Crestani S, et al. **Guidelines of clinical practice for the management of swallowing disorders and recent dysphonia in the context of the COVID-19 pandemic.** Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis. 2020 Apr 20. PubMed: <https://pubmed.gov/32332004> . Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.anorl.2020.04.011> 32389541
- Meng J, Xiao G, Zhang J, et al. **Renin-angiotensin system inhibitors improve the clinical outcomes of COVID-19 patients with hypertension.** Emerg Microbes Infect. 2020 Dec;9(1):757-760. PubMed: <https://pubmed.gov/32228222> . Full-text: <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1746200>
- Meng Y, Wu P, Lu W, et al. **Sex-specific clinical characteristics and prognosis of coronavirus disease-19 infection in Wuhan, China: A retrospective study of 168 severe patients.** PLOS Pathogens 2020, April 28, 2020. Full-text: <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1008520>
- Mistrangelo M, Naldini G, Morino M. **Do we really need guidelines for HRA during COVID-19 pandemic?** Colorectal Dis. 2020 May 7. PubMed: <https://pubmed.gov/32379928> . Full-text: <https://doi.org/10.1111/codi.15116>
- Piccolo R, Bruzzese D, Mauro C, et al. **Population Trends in Rates of Percutaneous Coronary Revascularization for Acute Coronary Syndromes Associated with the COVID-19 Outbreak.** Circulation. 2020 Apr 30. PubMed: <https://pubmed.gov/32352318> . Full-text: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047457>
- Rangé G, Hakim R, Motreff P. **Where have the STEMIs gone during COVID-19 lockdown?** European Heart Journal - Quality of Care and Clinical Outcomes, April 29, 2020. Full-text: <https://academic.oup.com/ehjqcco/advance-article/doi/10.1093/ehjqcco/qcaa034/5826997>
- Reynolds HR, Adhikari S, Pulgarin C, et al. **Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors and Risk of Covid-19.** N Engl J Med. 2020 May 1. PubMed: <https://pubmed.gov/32356628> . Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2008975>
- Salgarello M, Adesi LB, Visconti G, Pagliara DM, Mangialardi ML. **Considerations for performing immediate breast reconstruction during the COVID-19 pandemic.** Breast J. 2020 May 7. PubMed: <https://pubmed.gov/32383321> . Full-text: <https://doi.org/10.1111/tbj.13876>
- Sama IE, Ravera A, Santema BT, et al. **Circulating plasma concentrations of angiotensin-converting enzyme 2 in men and women with heart failure and effects of renin-angiotensin-aldosterone inhibitors.** European Heart Journal 2020, May 10. Full-text: <https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article/doi/10.1093/eurheartj/ehaa373/5834647>
- Schiffirin EL, Flack J, Ito S, Muntner P, Webb C. **Hypertension and COVID-19.** Am J Hypertens. 2020 Apr 6. pii: 5816609. PubMed: <https://pubmed.gov/32251498> . Full-text: <https://doi.org/10.1093/ajh/hpaa057>
- Shi Y, Yu X, Zhao H, Wang H, Zhao R, Sheng J. **Host susceptibility to severe COVID-19 and establishment of a host risk score: findings of 487 cases outside Wuhan.** Crit Care. 2020 Mar 18;24(1):108. PubMed: <https://pubmed.gov/32188484> . Full-text: <https://doi.org/10.1186/s13054-020-2833-7>
- Solomon MD, McNulty EJ, Rana JS, et al. **The Covid-19 Pandemic and the Incidence of Acute Myocardial Infarction.** NEJM 2020, May 19. DOI: 10.1056/NEJMc2015630 . Full-text: [https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2015630?query=featured\\_coronavirus](https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2015630?query=featured_coronavirus)
- Sriram K, Insel PA. **Risks of ACE inhibitor and ARB usage in COVID-19: evaluating the evidence.** Clin Pharmacol Ther. 2020 Apr 22. PubMed: <https://pubmed.gov/32320478> . Full-text: <https://doi.org/10.1002/cpt.1863>
- Stefanini GG, Montorfano M, Trabattini D, et al. **ST-Elevation Myocardial Infarction in Patients with COVID-19: Clinical and Angiographic Outcomes.** Circulation. 2020 Apr 30. PubMed: <https://pubmed.gov/32352306> . Full-text: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047525>

- Szperka CL, Ailani J, Barmherzig R, et al. **Migraine Care in the Era of COVID-19: Clinical Pearls and Plea to Insurers.** *Headache.* 2020 May;60(5):833-842. PubMed: <https://pubmed.gov/32227596> . Full-text: <https://doi.org/10.1111/head.13810>
- Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, McMurray JJV, Pfeffer MA, Solomon SD. **Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19.** *N Engl J Med.* 2020 Mar 30. PubMed: <https://pubmed.gov/32227760> . Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMsr2005760>
- Valente S, Anselmi F, Cameli M. **Acute coronary syndromes during COVID-19.** *Eur Heart J.* 2020 May 25;ehaa457. PubMed: <https://pubmed.gov/32449762> . Full-text: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa457>
- Wang Y, Lu X, Chen H, et al. **Clinical Course and Outcomes of 344 Intensive Care Patients with COVID-19.** *Am J Respir Crit Care Med.* 2020 Apr 8. PubMed: <https://pubmed.gov/32267160> . Full-text: <https://doi.org/10.1164/rccm.202003-0736LE>
- Yang G, Tan Z, Zhou L, et al. **Effects Of ARBs And ACEIs On Virus Infection, Inflammatory Status And Clinical Outcomes In COVID-19 Patients With Hypertension: A Single Center Retrospective Study.** *Hypertension.* 2020 Apr 29. PubMed: <https://pubmed.gov/32348166> . Full-text: <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15143>
- Zhang P, Zhu L, Cai J, et al. **Association of Inpatient Use of Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers with Mortality Among Patients With Hypertension Hospitalized With COVID-19.** *Circ Res.* 2020 Apr 17. PubMed: <https://pubmed.gov/32302265> . Full-text: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.317134>
- Zhou F, Yu T, Du R, et al. **Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study.** *Lancet.* 2020 Mar 11. PubMed: <https://pubmed.gov/32171076> . Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)

## Diabetes mellitus

La diabetes mellitus es una afección inflamatoria crónica caracterizada por varias anomalías macrovasculares y microvasculares. Al igual que con la hipertensión y la ECV, muchos de los estudios citados anteriormente también han revelado que los pacientes diabéticos estaban sobrerrepresentados entre los pacientes más gravemente enfermos con COVID-19 y los que sucumben a la enfermedad. Los datos actuales sugieren que la diabetes en pacientes con COVID-19 se asocia con un aumento del doble de la mortalidad, así como de la gravedad del COVID-19, en comparación con los no diabéticos. En un metanálisis de 33 estudios y 16.003 pacientes (Kumar 2020), se encontró que la diabetes estaba significativamente asociada con la mortalidad de COVID-19 con una relación de probabilidades agrupadas de 1,90 (IC del 95%: 1,37-2,64). La diabetes también se asoció con COVID-19 grave y una relación de probabilidades agrupadas de 2,75 (IC del 95%: 2,09-3,62). La prevalencia conjunta de diabetes en pacientes con COVID-19 fue del 9,8% (IC del 95%: 8,7%-10,9%). Sin embargo, es demasiado pronto para saber si la diabetes actúa como un factor independiente responsable de la gravedad y mortalidad de COVID o si es sólo un factor de confusión.

El estudio retrospectivo hasta ahora más grande sobre el impacto de la diabetes tipo 2 (DM2) ha analizado cuidadosamente 7.337 casos de COVID-19 en la provincia de Hubei, China, entre ellos 952 con DM2 preexistente (Zhu 2020). Los autores encontraron que los sujetos con DM2 requerían más intervenciones médicas y tenían una mortalidad significativamente mayor (7,8% frente a 2,7%; hazard ratio ajustada, 1,49) y lesiones de órganos múltiples que las personas no diabéticas. Cabe destacar que la

glucosa en sangre bien controlada se asoció con una mortalidad notablemente menor (tasa de mortalidad en el hospital del 1,1% frente al 11,0%) en comparación con individuos con glucosa en sangre mal controlada.

Un examen reciente ha hecho algunas sugerencias sobre los posibles mecanismos fisiopatológicos de la relación entre la diabetes y el COVID-19, y su manejo (Hussain 2020). El control riguroso de la glucosa y la consideración cuidadosa de las interacciones farmacológicas podrían atenuar el empeoramiento de los síntomas y los resultados adversos. Algunas estrategias de tratamiento para COVID-19 como esteroides y lopinavir/r tienen riesgo de hiperglucemia. Por otro lado, la hidroxiclороquina puede mejorar el control glucémico en pacientes descompensados y refractarios con diabetes (Gerstein 2002, Rekedal 2010). Sin embargo, sigue sin estar claro qué estrategia de tratamiento COVID-19 funciona mejor y si el tratamiento de pacientes diabéticos tiene que ser diferente de los que no tienen diabetes. Tampoco está claro si determinados medicamentos para la diabetes, como los inhibidores de la DPP4, aumentan o disminuyen la susceptibilidad o gravedad de la infección por SARS-CoV-2.

## Referencias

- Gerstein HC, Thorpe KE, Taylor DW, Haynes RB. **The effectiveness of hydroxychloroquine in patients with type 2 diabetes mellitus who are refractory to sulfonylureas--a randomized trial.** *Diabetes Res Clin Pract.* 2002 Mar;55(3):209-19. PubMed: <https://pubmed.gov/11850097> . Full-text: [https://doi.org/10.1016/s0168-8227\(01\)00325-4](https://doi.org/10.1016/s0168-8227(01)00325-4)
- Hussain A, Bhowmik B, do Vale Moreira NC. **COVID-19 and diabetes: Knowledge in progress.** *Diabetes Res Clin Pract.* 2020 Apr;162:108142. PubMed: <https://pubmed.gov/32278764> . Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.10814>
- Kumar A, Arora A, Sharma P, et al. **Is diabetes mellitus associated with mortality and severity of COVID-19? A meta-analysis.** *Diabetes Metab Syndr.* 2020 May 6;14(4):535-545. PubMed: <https://pubmed.gov/32408118> . Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.04.044>
- Rekedal LR, Massarotti E, Garg R, et al. **Changes in glycosylated hemoglobin after initiation of hydroxychloroquine or methotrexate treatment in diabetes patients with rheumatic diseases.** *Arthritis Rheum.* 2010 Dec;62(12):3569-73. PubMed: <https://pubmed.gov/20722019> . Full-text: <https://doi.org/10.1002/art.27703>
- Zhu L, She ZG, Cheng X. **Association of Blood Glucose Control and Outcomes in Patients with COVID-19 and Pre-existing Type 2 Diabetes.** *Cell Metabolism*, April 30, 2020. Full-text: [https://www.cell.com/cell-metabolism/fulltext/S1550-4131\(20\)30238-2](https://www.cell.com/cell-metabolism/fulltext/S1550-4131(20)30238-2)

## EPOC y tabaquismo

La Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) es una disfunción común y prevenible del pulmón asociada con la limitación en el flujo de aire. Es una enfermedad compleja asociada a anomalías de las vías respiratorias y/o alvéolos que es causada predominantemente por la exposición a gases nocivos y partículas durante un largo período de tiempo. Un metanálisis de 15 estudios, incluido un total de 2.473 casos confirmados de COVID-19, mostró que los pacientes con EPOC tenían un mayor riesgo de padecer una enfermedad más grave (RR calculado de 1,88) y con un 60% más de mortalidad (Alqahtani 2020). Desafortunadamente, las cifras de esta revisión fueron muy pequeñas y sólo 58 (2,3%) tenían EPOC.

Un metanálisis de 5 estudios tempranos que comprenden 1.399 pacientes sólo observó una tendencia, pero no una asociación significativa entre el tabaquismo activo y la gravedad del COVID-19 (Lippi 2020). Sin embargo, otros autores han hecho hincapié en que los datos actuales no permiten sacar conclusiones firmes sobre la asociación de la gravedad del COVID-19 con el estado de tabaquismo (Berlín 2020). En una revisión más reciente, los fumadores actuales tenían 1,45 veces más probabilidades de tener complicaciones graves en comparación con los exfumadores y no fumadores. Los fumadores activos en el presente también tuvieron una mayor tasa de mortalidad (Alqahtani 2020).

El tabaquismo cada vez fue significativa y sustancialmente aumentado la expresión de ECA2 pulmonar en un 25% (Cai 2020). El efecto significativo del tabaquismo en la expresión pulmonar de ECA2 puede sugerir un mayor riesgo de unión viral y entrada de SARS-CoV-2 en los pulmones de los fumadores. El humo del cigarrillo desencadena un aumento de las células positivas para ECA2 al impulsar la expansión de las células secretoras (Smith 2020). El exceso de ECA2 en los pulmones de los fumadores puede explicar parcialmente una mayor vulnerabilidad de los fumadores.

Sin embargo, no es tan fácil ni dejar de fumar ni encontrar correlaciones clínicas con los experimentos celulares anteriores. Dentro de una red centinela de atención primaria del centro de vigilancia, se utilizaron modelos de regresión logística multivariante para identificar factores de riesgo para pruebas positivas de SARS-CoV-2 (Lusignan 2020). Cabe destacar que el tabaquismo activo se asoció con una disminución de las probabilidades (sí, disminuyó: OR ajustado 0,49, IC del 95% 0,34–0,71). Según los autores, sus hallazgos no deben utilizarse para concluir que fumar previene la infección por SARS-CoV-2, o para fomentar el tabaquismo continuo. Se dan varias explicaciones, como el sesgo de selección (los fumadores son más propensos a tener tos, por lo que una mayor frecuencia en la realización de pruebas en fumadores podría aumentar la proporción de fumadores con resultados negativos). El tabaquismo activo también puede afectar la sensibilidad de la prueba RT-PCR.

## Referencias

- Alqahtani JS, Oyelade T, Aldhahir AM, et al. **Prevalence, Severity and Mortality associated with COPD and Smoking in patients with COVID-19: A Rapid Systematic Review and Meta-Analysis.** *PLoS One.* 2020 May 11;15(5):e0233147. PubMed: <https://pubmed.gov/32392262> . Full-text: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0233147>
- Berlin I, Thomas D, Le Faou AL, Cornuz J. **COVID-19 and smoking.** *Nicotine Tob Res.* 2020 Apr 3. pii: 5815378. PubMed: <https://pubmed.gov/32242236> . Full-text: <https://doi.org/10.1093/ntr/ntaa059>
- Cai G, Bosse Y, Xiao F, Kheradmand F, Amos CI. **Tobacco Smoking Increases the Lung Gene Expression of ACE2, the Receptor of SARS-CoV-2.** *Am J Respir Crit Care Med.* 2020 Apr 24. PubMed: <https://pubmed.gov/32329629> . Full-text: <https://doi.org/10.1164/rccm.202003-0693LE>
- Lippi G, Henry BM. **Active smoking is not associated with severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19).** *Eur J Intern Med.* 2020 Mar 16. PubMed: <https://pubmed.gov/32192856> . Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2020.03.014>
- Lusignan S, Dorward J, Correa A, et al. **Risk factors for SARS-CoV-2 among patients in the Oxford Royal College of General Practitioners Research and Surveillance Centre primary care network: a cross-sectional study.** *Lancet Inf Dis* 2020, May 15. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30371-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30371-6)
- Smith JC, Sauswille EL, Girish V, et al. **Cigarette smoke exposure and inflammatory signaling increase the expression of the SARS-CoV-2 receptor ACE2 in the respiratory tract.** *Development Cell,* May 16, 2020. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2020.05.012>

## Infeción por VIH

La infección por el VIH es de particular interés en la crisis actual. En primer lugar, muchos pacientes toman terapias antirretrovirales que se cree que tienen algún efecto contra el SARS-CoV-2. En segundo lugar, el VIH sirve como modelo de deficiencia inmune celular. En tercer lugar, y hasta ahora el punto más importante, el daño colateral causado por COVID-19 en la población de VIH puede ser mucho mayor que el del propio COVID-19.

Inexplicablemente, la información sobre la población de VIH sigue siendo escasa. Sin embargo, los datos preliminares sugieren que no hay una incidencia elevada de COVID-19. En 5.700 pacientes de Nueva York, sólo 43 (0,8%) fueron VIH-positivos (Richardson 2020). Se notificaron hallazgos similares desde Chicago (Ridgeway 2020). En Barcelona, donde un protocolo local incluía la serología del VIH para todos los pacientes hospitalizados con COVID-19, 32/2102 (1,5%) estaban infectados por el VIH, y entre ellos sólo había un diagnóstico nuevo de VIH (Miro 2020). Dado el hecho de que los pacientes VIH+ pueden tener un mayor riesgo de contraer otras enfermedades infecciosas como las ITS, estos porcentajes eran tan bajos que algunos expertos ya han especulado sobre posibles factores "protectores" (es decir, terapias antivirales o activación inmunitaria). Además, una inmunidad celular defectuosa podría paradójicamente ser protectora para la desregulación grave de las citoquinas, evitando la tormenta de citoquinas observada en casos graves de COVID-19.

Todavía faltan estudios adecuadamente potenciados y diseñados que son necesarios para sacar conclusiones sobre el efecto del COVID-19. Sin embargo, nuestro propio análisis

retrospectivo de 33 infecciones confirmadas por SARS-CoV-2 entre el 11 de marzo y el 17 de abril en 12 centros alemanes de VIH participantes no reveló exceso de morbilidad o mortalidad (Haerter 2020). La definición del caso clínico fue leve en 25/33 casos (76%), grave en 2/33 casos (6%) y crítico en 6/33 casos (18%). En el último seguimiento, 29/32 de los pacientes con resultado documentado (90%) se había recuperado. Tres de cada 32 pacientes habían muerto. Un paciente tenía 82 años, uno tenía un recuento de células T CD4 de 69/ $\mu$ l y otro sufría de varias comorbilidades. Se realizó una observación similar en Milán, Italia, donde se recuperaron 45/47 pacientes con VIH y COVID-19 (sólo 28 con infección confirmada por SARS-CoV-2) (Gervasoni 2020). En otro estudio de un solo centro de Madrid sobre 51 pacientes VIH+ con COVID-19 (35 casos confirmados), seis pacientes estaban gravemente enfermos y dos murieron (Vizcarra 2020).

En estos estudios, como en nuestra cohorte, la deficiencia inmune grave era rara. El último recuento medio de CD4 fue de 670/ $\mu$ l (rango, 69 a 1715) y en los casos 30/32 de nuestra cohorte, el ARN más reciente contra el VIH fue inferior a 50 copias/mL (Härter 2020). Queda por ver si los pacientes con VIH+ con viremia no controlada y/o células CD4 bajas tienen un mayor riesgo de padecer enfermedades graves. Tampoco está claro si la inmunidad después de la infección sigue deteriorada. Sin embargo, hay informes de casos sobre la respuesta retardada de anticuerpos en pacientes con VIH+ (Zhao 2020).

Otro problema que hace que los pacientes con VIH+ sean una población interesante es un efecto potencial de las terapias antirretrovirales contra el SARS-CoV-2. En el caso de lopinavir/r, existen algunos informes sobre los efectos beneficiosos en pacientes con SRAS, MERS y COVID-19, pero la evidencia sigue siendo deficiente. Todavía se están llevando a cabo varios estudios sobre el lopinavir (ver capítulo Tratamiento). Según la declaración del DHHS y el EACS de los Estados Unidos, no se debe cambiar un régimen de TARGA para incluir un inhibidor de la proteasa (IP) para prevenir o tratar COVID-19 (EACS 2020, US 2020). En nuestra cohorte, 4/33 (12%) pacientes estaban tomando darunavir cuando desarrollaron síntomas de COVID-19. En la Cohorte de Milán, la tasa de pacientes que tomaban un IP fue del 11% (Gervasoni 2020). Ambos estudios indican que los inhibidores de la proteasa no protegen de la infección por SARS-CoV-2. Además del inhibidor de la proteasa, no encontramos ninguna prueba clara de un efecto protector de tenofovir. Tenofovir alafenamida tiene algunas similitudes químicas con remdesivir y se ha demostrado que se une a la ARN polimerasa SARS-CoV-2 (RdRp) con energías de unión comparables a las de los nucleótidos nativos, similares a remdesivir. Como consecuencia, tenofovir se ha sugerido recientemente como un tratamiento potencial para COVID-19 (Elfiky 2020). En España, un gran estudio aleatorizado controlado con placebo en fase III (EPICOS, NCT04334928) compara el uso de tenofovir disoproxilo fumarato/emtricitabina, hidroxiclороquina o la combinación de ambos frente a placebo como profilaxis para COVID-19 en trabajadores sanitarios. Nuestra observación de que la mayoría (22/33) de los pacientes con VIH+ con COVID-19 fueron tratados con tenofovir, incluidos los que desarrollan enfermedades graves o críticas, indican que no hay o sólo hay un efecto

clínico mínimo contra el SARS-CoV-2 (Hérter 2020). En las cohortes de Milán y Madrid, no había pruebas de que ningún medicamento antirretroviral específico (como tenofovir o PIs) afectara a la susceptibilidad o gravedad COVID-19 (Gervasoni 2020, Vizcarra 2020).

Sin embargo, la preocupación más grave con respecto al VIH es el daño colateral inducido por COVID-19. En los países occidentales, existen pocos informes de pacientes con VIH+ que tengan problemas para acceder a sus medicamentos para el VIH o para tomarlos debido a la COVID-19 o los planes para manejarlo (Sánchez 2020). Por el contrario, la interrupción de la prestación de atención sanitaria en entornos del Africa subsahariana podría conducir a consecuencias adversas más allá de las de la propia COVID-19. El encierro, las restricciones de transporte y el miedo a la infección por coronavirus ya han llevado a una caída dramática de los pacientes con VIH y tuberculosis que recogen medicamentos en varios países africanos (Adepoju 2020). Utilizando cinco modelos matemáticos diferentes de programas de epidemiología e intervención del VIH en el Africa subsahariana, las investigaciones ya han estimado el impacto de las diferentes interrupciones en los servicios de prevención y tratamiento del VIH. El exceso relativo medio previsto en las muertes relacionadas con el VIH y las nuevas infecciones por VIH (causadas por el ARN del VIH no suprimido durante las interrupciones del tratamiento) durante 2020-2024 en los países del Africa subsahariana que resultaría de 3 meses de interrupción de los servicios específicos del VIH, fueron de 1,20-1,27 para la muerte y de 1,02-1,33 para nuevas infecciones, respectivamente. Una interrupción de 6 meses de la TARGA provocaría más de 500.000 muertes por VIH en el Africa subsahariana (rango de estimaciones de 471.000 a 673.000). Los servicios interrumpidos también podrían revertir las ganancias obtenidas en la prevención de la transmisión de madre a hijo. Según la OMS, es evidente la necesidad de realizar esfuerzos urgentes para garantizar la continuidad del servicio del VIH y prevenir las interrupciones del tratamiento debido a las restricciones de COVID-19 en el Africa subsahariana.

## Referencias

- Adepoju P. **Tuberculosis and HIV responses threatened by COVID-19.** *Lancet HIV.* 2020 May;7(5):e319-e320. PubMed: <https://pubmed.gov/32277870>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S2352-3018\(20\)30109-0](https://doi.org/10.1016/S2352-3018(20)30109-0)
- EACS & BHIVA. **Statement on risk of COVID-19 for people living with HIV (PLWH).** <https://www.eacsociety.org/home/covid-19-and-hiv.html>
- Elfiky AA. **Ribavirin, Remdesivir, Sofosbuvir, Galidesivir, and Tenofovir against SARS-CoV-2 RNA dependent RNA polymerase (RdRp): A molecular docking study.** *Life Sci.* 2020 Mar 25;253:117592. PubMed: <https://pubmed.gov/32222463>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117592>
- Gervasoni C, Meraviglia P, Riva A, et al. **Clinical features and outcomes of HIV patients with coronavirus disease 2019.** *Clin Infect Dis.* 2020 May 14:ciaa579. PubMed: <https://pubmed.gov/32407467>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa579>

- Härter G, Spinner CD, Roeder J, et al. **COVID-19 in people living with human immunodeficiency virus: a case series of 33 patients.** *Infection* 2020, May 11. <https://doi.org/10.1007/s15010-020-01438-z>. Full-text: <https://link.springer.com/article/10.1007/s15010-020-01438-z>
- Jewell B, Mudimu E, Stover J, et al. **Potential effects of disruption to HIV programmes in sub-Saharan Africa caused by COVID-19: results from multiple models.** Pre-print, <https://doi.org/10.6084/m9.figshare.12279914.v1> + <https://doi.org/10.6084/m9.figshare.12279932.v1>
- Miró JM, Ambrosioni J, Blanco JL. **COVID-19 in patients with HIV - Authors' reply.** *Lancet HIV*. 2020 May 14:S2352-3018(20)30140-5. PubMed: <https://pubmed.gov/32416770>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S2352-3018\(20\)30140-5](https://doi.org/10.1016/S2352-3018(20)30140-5)
- Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, et al. **Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area.** *JAMA*. 2020 Apr 22:e206775. PubMed: <https://pubmed.gov/32320003>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6775>
- Ridgway JP, Schmitt J, Friedman E, et al. **HIV Care Continuum and COVID-19 Outcomes Among People Living with HIV During the COVID-19 Pandemic, Chicago, IL.** *AIDS Behav*. 2020 May 7:1-3. PubMed: <https://pubmed.gov/32382823>. Full-text: <https://doi.org/10.1007/s10461-020-02905-2>
- Sanchez TH, Zlotorzynska M, Rai M, Baral SD. **Characterizing the Impact of COVID-19 on Men Who Have Sex with Men Across the United States in April, 2020.** *AIDS Behav*. 2020 Apr 29:1-9. PubMed: <https://pubmed.gov/32350773>. Full-text: <https://doi.org/10.1007/s10461-020-02894-2>
- Vizcarra P, Pérez-Elías MJ, Quereda C, et al. **Description of COVID-19 in HIV-infected individuals: a single-centre, prospective cohort.** *Lancet HIV*. 2020 May 28:S2352-3018(20)30164-8. PubMed: <https://pubmed.gov/32473657>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S2352-3018\(20\)30164-8](https://doi.org/10.1016/S2352-3018(20)30164-8)
- U.S. Department of Health and Human Services. **Interim Guidance for COVID-19 and Persons with HIV.** <https://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/8/covid-19-and-persons-with-hiv--interim-guidance-/554/interim-guidance-for-covid-19-and-persons-with-hiv>
- Zhao J, Liao X, Wang H, et al. **Early virus clearance and delayed antibody response in a case of COVID-19 with a history of co-infection with HIV-1 and HCV.** *Clin Infect Dis*. 2020 Apr 9:ciaa408. PubMed: <https://pubmed.gov/32270178>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa408>

## Inmunosupresión (otros tipos además del VIH)

La inmunosupresión puede suponer un mayor riesgo de infección por SARS-CoV-2 y COVID-19 grave. Pero la historia no es tan simple. Tampoco está claro lo que realmente significa la inmunosupresión, ni los datos disponibles son suficientes para sacar ninguna conclusión. Simplemente no sabemos lo suficiente. Sin embargo, algunos autores están anunciando la noticia de que hay un mayor riesgo. ¿Un mal ejemplo? Una revisión sistemática y metanálisis de 8 estudios y 4.007 pacientes llegaron a la conclusión de que "la inmunosupresión y la inmunodeficiencia se asociaron con un mayor riesgo de enfermedad COVID-19 grave, aunque las diferencias estadísticas no fueron significativas" (Gao 2020). Los autores también afirman que "en respuesta a la pandemia COVID-19, deben proporcionarse medidas especiales preventivas y de protección". Hay pruebas nulas de esta impresionante declaración. El número total de pacientes con inmunosupresión en el estudio fue de 39 (sin VIH; ¡11!), con 6/8 estudios que describen menos de 4 pacientes con diferentes modalidades de inmunosupresión.

A pesar de la gran ausencia de datos, se han publicado numerosos puntos de vista y directrices sobre cómo manejar a los pacientes inmunodeprimidos que pueden ser más susceptibles a adquirir la infección por COVID-19 y desarrollar cursos severos. Existen recomendaciones para los corticosteroides intranasales en la rinitis alérgica (Bousquet 2020), inmunosupresores para la psoriasis y otras enfermedades cutáneas (Conforti 2020, Torres 2020)), enfermedades reumáticas (Favalli 2020, Figueroa-Parra 2020) o

enfermedades inflamatorias intestinales (Kennedy 2020, Pasha 2020). La conclusión de estos intentos heroicos de equilibrar el riesgo de fármacos modificadores de la inmunidad con el riesgo asociado con la enfermedad activa es: lo que generalmente se necesita tiene que hacerse (o continuar). La profilaxis de la exposición es importante.

Sin embargo, dos estudios han encontrado evidencia de efectos nocivos de los glucocorticoides, lo que indica que estos medicamentos deben administrarse con especial precaución en estos días. El mayor estudio publicado hasta la fecha analizó 525 pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII) de 33 países (Brenner 2020). Treinta y siete pacientes (7%) tuvieron COVID-19 grave, y 16 pacientes murieron (3% tasa de letalidad). Los factores de riesgo para los pacientes con COVID-19 grave incluyeron el aumento de la edad,  $\geq 2$  comorbilidades, corticoesteroides sistémicos (OR ajustada de 6,9, IC del 95% 2,3-20,5) y sulfasalazina o 5-aminosalicilato (OR ajustada de 3,1, 95% CI 1.3-7.7). En particular, el tratamiento con antagonistas del TNF no se asoció con COVID-19 grave. Otra serie de casos más grande examinó a 86 pacientes con enfermedad inflamatoria mediada por el sistema inmunitario y COVID-19 sintomático, entre ellos 62 que recibieron fármacos biológicos o inhibidores de Janus quinasa (JAK) (Haberman 2020). El porcentaje de pacientes que estaban recibiendo fármacos biológicos o inhibidores de JAK al inicio fue mayor entre el ambulatorio que entre los pacientes hospitalizados. Por el contrario, las tasas de hospitalización fueron más altas en pacientes tratados con glucocorticoides orales, hidroxicloroquina y metotrexato.

## Referencias

- Bousquet J, Akdis C,utel M, et al. **Intranasal corticosteroids in allergic rhinitis in COVID-19 infected patients: An ARIA-EAACI statement**. Allergy. 2020 Mar 31. PubMed: <https://pubmed.gov/32233040>. Full-text: <https://doi.org/10.1111/all.14302>
- Brenner Ej, Ungaro RC, Geary RB, et al. **Corticosteroids, but Not TNF Antagonists, Are Associated With Adverse COVID-19 Outcomes in Patients With Inflammatory Bowel Diseases: Results From an International Registry**. Gastroenterology 2020 May 18. Full-text: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.05.032>
- Conforti C, Giuffrida R, Dianzani C, Di Meo N, Zalaudek I. **COVID-19 and psoriasis: Is it time to limit treatment with immunosuppressants? A call for action**. Dermatol Ther. 2020 Mar 11. Fulltext: <https://doi.org/10.1111/dth.13298>
- Favalli EG, Ingegnoli F, De Lucia O, Cincinelli G, Cimaz R, Caporali R. **COVID-19 infection and rheumatoid arthritis: Faraway, so close!** Autoimmun Rev. 2020 Mar 20:102523. PubMed: <https://pubmed.gov/32205186> . Fulltext: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102523>
- Figueroa-Parra G, Aguirre-Garcia GM, Gamboa-Alonso CM, Camacho-Ortiz A, Galarza-Delgado DA. **Are my patients with rheumatic diseases at higher risk of COVID-19?** Ann Rheum Dis. 2020 Mar 22. PubMed: <https://pubmed.gov/32205336> . Fulltext: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217322>
- Gao Y, Chen Y, Liu M, Shi S, Tian J. **Impacts of immunosuppression and immunodeficiency on COVID-19: a systematic review and meta-analysis**. J Infect. 2020 May 14:S0163-4453(20)30294-2. PubMed: <https://pubmed.gov/32417309> . Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.05.017>
- Haberman R, Axelrad J, Chen A, et al. **Covid-19 in Immune-Mediated Inflammatory Diseases - Case Series from New York**. N Engl J Med. 2020 Apr 29. PubMed: <https://pubmed.gov/32348641> . Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2009567>

- Kennedy NA, Jones GR, Lamb CA, et al. **British Society of Gastroenterology guidance for management of inflammatory bowel disease during the COVID-19 pandemic.** Gut. 2020 Apr 17. PubMed: <https://pubmed.gov/32303607> . Full-text: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-321244>
- Pasha SB, Fatima H, Ghouri YA. **Management of Inflammatory Bowel Diseases in the Wake of COVID-19 Pandemic.** J Gastroenterol Hepatol. 2020 Apr 4. PubMed: <https://pubmed.gov/32246874> . Full-text: <https://doi.org/10.1111/jgh.15056>
- Torres T, Puig L. **Managing Cutaneous Immune-Mediated Diseases During the COVID-19 Pandemic.** Am J Clin Dermatol. 2020 Apr 10. pii: 10.1007/s40257-020-00514-2. PubMed: <https://pubmed.gov/32277351> . Full-text: <https://doi.org/10.1007/s40257-020-00514-2>.

## Trasplantes

Durante una crisis sanitaria como la pandemia de COVID-19, es crucial equilibrar cuidadosamente los costos y beneficios en la realización de un trasplante (Andrea 2020). No hay duda de que la situación actual ha afectado profundamente a la donación de órganos y que esto representa un daño colateral importante de la pandemia. Todos los países de Eurotransplant han implementado políticas de cribado preventivo para posibles donantes de órganos. Para obtener información detallada sobre la política nacional, visite <https://www.eurotransplant.org/2020/04/07/covid-19-and-organ-donation/>. Los datos preliminares indican una reducción significativa en las tasas de trasplante incluso en regiones donde los casos de COVID-19 son bajos, lo que sugiere un efecto global y nacional más allá de la prevalencia local de la infección por COVID-19 (Loupy 2020). Durante marzo y abril, la reducción global de los trasplantes de donantes fallecidos desde el brote de COVID-19 fue del 91% en Francia y del 51% en los Estados Unidos, respectivamente. Tanto en Francia como en los Estados Unidos, esta reducción fue protagonizada principalmente por el trasplante de riñón, pero también se observó un efecto sustancial para los trasplantes de corazón, pulmón e hígado, todos los cuales proporcionan una mejora significativa en la probabilidad de supervivencia.

Los receptores de trasplante de órganos sólidos generalmente tienen un mayor riesgo de complicaciones de las infecciones virales respiratorias (en particular la gripe), debido a su régimen inmunosupresor crónico, y esto puede ser particularmente cierto para la infección por SARS-CoV-2. La primera cohorte más grande de COVID-19 en los receptores de trasplantes de los Estados Unidos indicó que los receptores de trasplantes parecen tener resultados más graves (Pereira 2020). De 90 pacientes (mediana de edad de 57 años), 46 fueron receptores de riñón, 17 de pulmón, 13 hígados, 9 trasplantes de corazón y 5 de dos órganos. Dieciséis pacientes murieron (18% en general, 24% de hospitalizados, 52% de la UCI). No está claro si estas altas tasas de mortalidad y morbilidad derivaron de un sesgo de información científica o de un sesgo de selección. Sin embargo, una experiencia de un solo centro con 36 receptores de trasplante de riñón encontró tasas aún más altas. Después de 21 días, 10/36 habían muerto (Akalin 2020). Los pacientes parecen tener menos fiebre como síntoma inicial, recuentos más bajos de células CD3/4/8 y una progresión clínica más rápida. En una serie de casos de 28 pacientes que habían recibido trasplante de corazón en un gran centro académico de Nueva York, 22 pacientes (79%) fueron hospitalizados. Al final del seguimiento, 4 permanecieron hospitalizados y 7 (25%) habían muerto (Latif 2020).

Los datos preliminares de Suiza, sin embargo, eran más esperanzadores (Tschopp 2020). En total, se incluyeron 21 pacientes con una mediana de edad de 56 años (10 riñón, 5 hígados, 1 páncreas, 1 pulmón, 1 corazón y 3 trasplantes combinados). El 95% y el 24% de los pacientes requirió ingreso hospitalario e UCI, respectivamente. Después de una mediana de 33 días de seguimiento, 16 pacientes fueron dados de alta, 3 seguían hospitalizados y solo 2 pacientes murieron.

## Referencias

- Akalin E, Azzi Y, Bartash B. **Covid-19 and Kidney Transplantation**. N Engl J Med. 2020 Apr 24. PubMed: <https://pubmed.gov/32329975> . Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2011117>
- Andrea G, Daniele D, Barbara A, et al. **Coronavirus Disease 2019 and Transplantation: a view from the inside**. Am J Transplant. 2020 Mar 17. PubMed: <https://pubmed.gov/32181969> . Fulltext: <https://doi.org/10.1111/ajt.15853>
- Latif F, Farr MA, Clerkin KJ, et al. **Characteristics and Outcomes of Recipients of Heart Transplant With Coronavirus Disease 2019**. JAMA Cardiol. Published online May 13, 2020. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.2159>
- Loupy A, Aubert O, Reese PP, et al. **Organ procurement and transplantation during the COVID-19 pandemic**. Lancet May 11, 2020. Full-text: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)31040-0/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)31040-0/fulltext)
- Pereira MR, Mohan S, Cohen DJ, et al. **COVID-19 in Solid Organ Transplant Recipients: Initial Report from the US Epicenter**. Am J Transplant. 2020 Apr 24. PubMed: <https://pubmed.gov/32330343> . Full-text: <https://doi.org/10.1111/ajt.15941>
- Tschopp J, L'Huillier AG, Mombelli M, et al. **First experience of SARS-CoV-2 infections in solid organ transplant recipients in the Swiss Transplant Cohort Study**. Am J Transplant 2020 May 15. PubMed: <https://pubmed.gov/32412159>. Full-text: <https://doi.org/10.1111/ajt.16062>

## Otras comorbilidades

En última instancia, la situación actual podría conducir a cambios sustanciales en la forma en que se practican la investigación y la medicina en el futuro. La pandemia SARS-CoV-2 ha creado grandes dilemas en casi todas las áreas de la atención de la salud. Las operaciones programadas, muchos tipos de tratamiento y citas han sido cancelados en todo el mundo o pospuestos para dar prioridad a las camas de los hospitales y atender a las personas gravemente enfermas por COVID-19. En todo el mundo, los sistemas de salud tuvieron que considerar respuestas que cambian rápidamente, al tiempo que se basan en información inadecuada. En algunos entornos, como la infección por VIH o tuberculosis, la oncología o el trasplante de órganos sólidos, estos daños colaterales pueden haber sido incluso mayores que los daños causados por el propio COVID-19. Las interrupciones del tratamiento, la interrupción de las cadenas de suministro de medicamentos y la consiguiente escasez probablemente exacerbarán este problema. Durante los próximos meses, aprenderemos más y proporcionaremos más información sobre las consecuencias de esta crisis en diversas enfermedades. Mientras tanto, consulte los documentos clave que se enumeran a continuación.

## Oncología

- Coles CE, Aristei C, Bliss J, et al. **International Guidelines on Radiation Therapy for Breast Cancer During the COVID-19 Pandemic.** Clin Oncol (R Coll Radiol). 2020 May;32(5):279-281. PubMed: <https://pubmed.gov/32241520> . Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.clon.2020.03.006>
- Dholaria B, Savani BN. **How do we plan hematopoietic cell transplant and cellular therapy with the looming COVID-19 threat?** Br J Haematol. 2020 Mar 16. Fulltext: <https://doi.org/10.1111/bjh.16597>
- Francesco C, Pettke A, Michele B, Fabio P, Helleday T. **Managing COVID-19 in the oncology clinic and avoiding the distraction effect.** Ann Oncol. 2020 Mar 19. Fulltext: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.03.286>
- Kuderer NM, Choueiri TK, Shah DP, et al. **Clinical impact of COVID-19 on patients with cancer (CCC19): a cohort study.** Lancet. 2020 May 28:S0140-6736(20)31187-9. PubMed: <https://pubmed.gov/32473681> . Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31187-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31187-9)
- Liang W, Guan W, Chen R, et al. **Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China.** Lancet Oncol. 2020 Mar;21(3):335-337. Fulltext: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30096-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30096-6)
- Paul S, Rausch CR, Jain N, et al. **Treating Leukemia in the Time of COVID-19.** Acta Haematol. 2020 May 11:1-13. PubMed: <https://pubmed.gov/32392559> . Full-text: <https://doi.org/10.1159/000508199>
- The Lancet Oncology. **COVID-19: global consequences for oncology.** Lancet Oncol. 2020 Apr;21(4):467. PubMed: <https://pubmed.gov/32240603> . Full-text: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30175-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30175-3)
- Tian J, Yuan X, Xiao J, et al. **Clinical characteristics and risk factors associated with COVID-19 disease severity in patients with cancer in Wuhan, China: a multicentre, retrospective, cohort study.** Lancet Oncol. 2020 May 29:S1470-2045(20)30309-0. PubMed: <https://pubmed.gov/32479790> . Full-text: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30309-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30309-0)
- Ueda M, Martins R, Hendrie PC, et al. **Managing Cancer Care During the COVID-19 Pandemic: Agility and Collaboration Toward a Common Goal.** J Natl Compr Canc Netw. 2020 Mar 20:1-4. PubMed: <https://pubmed.gov/32197238> . Full-text: <https://doi.org/10.6004/jnccn.2020.7560>
- Xia Y, Jin R, Zhao J, Li W, Shen H. **Risk of COVID-19 for patients with cancer.** Lancet Oncol. 2020 Apr;21(4):e180. PubMed: <https://pubmed.gov/32142622> . Full-text: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30150-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30150-9)

## Diálisis

- Basile C, Combe C, Pizzarelli F, et al. **Recommendations for the prevention, mitigation and containment of the emerging SARS-CoV-2 (COVID-19) pandemic in haemodialysis centres.** Nephrol Dial Transplant. 2020 Mar 20. pii: 5810637. PubMed: <https://pubmed.gov/32196116> . Fulltext: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfaa069>
- Xiong F, Tang H, Liu L, et al. **Clinical Characteristics of and Medical Interventions for COVID-19 in Hemodialysis Patients in Wuhan, China.** J Am Soc Nephrol. 2020 May 8. PubMed: <https://pubmed.gov/32385130> . Full-text: <https://doi.org/10.1681/ASN.2020030354>

## Miscelánea

- Dave M, Seoudi N, Coulthard P. **Urgent dental care for patients during the COVID-19 pandemic.** Lancet. 2020 Apr 3. PubMed: <https://pubmed.gov/32251619> . Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30806-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30806-0)
- French JA, Brodie MJ, Caraballo R, et al. **Keeping people with epilepsy safe during the Covid-19 pandemic.** Neurology. 2020 Apr 23. PubMed: <https://pubmed.gov/32327490> . Full-text: <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000009632>
- Little P. **Non-steroidal anti-inflammatory drugs and covid-19.** BMJ. 2020 Mar 27;368:m1185. PubMed: <https://pubmed.gov/32220865> . Fulltext: <https://doi.org/10.1136/bmj.m1185>
- Wang H, Li T, Barbarino P, et al. **Dementia care during COVID-19.** Lancet. 2020 Apr 11; 395(10231):1190-1191. PubMed: <https://pubmed.gov/32240625> . Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30755-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30755-8)

Yao H, Chen JH, Xu YF. **Patients with mental health disorders in the COVID-19 epidemic.** *Lancet Psychiatry.* 2020 Apr;7(4):e21. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30090-0](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30090-0)



# 11. Pediatría

Tim Niehues

Jennifer Neubert

*El siguiente texto del 21 de abril no ha sido actualizado de la 3.<sup>a</sup> a la 4.<sup>a</sup> edición. Para la 4.<sup>a</sup> edición, puede consultar la edición en inglés en <https://www.CovidReference.com/pediatrics>.*

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

## Infección por SARS-CoV-2 en niños

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

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

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

La primera Conferencia Internacional de Coronavirus fue organizada por Volker Termeulen en Würzburg/Alemania en 1980. En ese momento, solo se sabía que un coronavirus humano, HCoV2229E, estaba asociado con el resfriado común (Weiss

2020). Los coronavirus humanos que circulan comúnmente se pueden aislar del 4-8% de todos los niños con infecciones agudas del tracto respiratorio, que tienden a ser leves, a menos que el niño esté inmunocomprometido (Ogimi 2019). Siete coronavirus circulan entre humanos:  $\alpha$ -coronavirus HCoV2-229e, -HKU1;  $\beta$ -Coronavirus HCoV2-NL63, -OC43; MERS-CoV, SARS-CoV y SARS-CoV-2 que se derivaron originalmente de murciélagos (NL63, 229e, SARS-CoV), camellos dromedarios (229e, MERS-CoV), ganado (OC43), pango-lins (SARS-CoV-2) (Zimmermann 2020). Parece haber reinfecciones con el COV común descrito anteriormente a pesar del hecho de que la mayoría de las personas se seroconvierten a coronavirus humanos. En muchos niños hay coinfecciones con otros virus como el Adenovirus, Bocavirus, Rinovirus, VRS, Influenza o Parainfluenza. Parece haber un patrón cíclico con brotes estacionales entre diciembre y mayo o marzo a noviembre en el hemisferio sur.

Una característica de los coronavirus de ARN de cadena sencilla es la capacidad de mutación rápida y recombinación que conduce a nuevos coronavirus que pueden propagarse de animales a humanos. Han causado epidemias que conducen a tasas significativas de letalidad (10% en SARS-CoV, Hong Kong 2002; más del 30% en MERS-CoV, Arabia Saudita 2012). Debido a la alta tasa de letalidad, tanto el SARS-COV como el MERS-COV tienen un bajo potencial de transmisión comunitaria sostenida a largo plazo. En consecuencia, no se han reportado infecciones humanas por SARS-CoV desde julio de 2003.

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

## Epidemiología en niños con COVID-19

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

X 2020). El Centro Coreano para el Control y la Prevención de Enfermedades informó el 20 de marzo que el 6,3% de todos los casos de COVID-19 eran niños menores de 19 años; nuevamente, los niños tenían una forma leve de la enfermedad (Centro Coreano para el Control y la Prevención de Enfermedades. Comunicados de prensa, <https://www.cdc.go.kr>). Los datos italianos publicados el 18 de marzo mostraron que solo el 1.2% de los 22,512 casos italianos con COVID-19 eran niños; no se informaron muertes en este y en la cohorte española de Madrid (2 de marzo al 16 de marzo) (Livingstone 2020, Tagarro 2020). A partir del 15 de abril de 2020, en Alemania, 41 centros notificaron 65 ingresos hospitalarios pediátricos, aproximadamente un tercio tenía una enfermedad concomitante, principalmente enfermedades pulmonares o cardíacas. Un niño murió (era un niño de 2 años con antecedentes genéticos consanguíneos de encefalopatía y antecedentes de artritis idiopática juvenil y tratamiento semanal con metotrexato; comunicación personal, U. Neudorf, Hospital Universitario para Niños, Essen) ([www.dgpi.de](http://www.dgpi.de)).

## Curso natural y factores de riesgo de complicaciones

Se cree que el período de incubación es de 3-7 días (rango 1-14 días) (She 2020), el inicio clínico 5-8 días después de la infección con el virus. A los 10 días después del inicio de los síntomas, puede aparecer una respuesta hiperinflamatoria y causar una enfermedad más grave y potencialmente mortal, especialmente en grupos de alto riesgo. Se cree que la manifestación clínica dura 1-2 semanas, más en casos complicados. Debido a la escasez de datos, aún no está claro qué grupo de niños puede tener un mayor riesgo de desarrollar complicaciones, p. ej. niños con enfermedad pulmonar o cardíaca crónica subyacente, déficits neurológicos graves, niños inmunodeprimidos o en estado crítico, etc. De manera análoga al virus influenza, puede haber susceptibilidad genética en algunos niños (Clohisey 2019). Curiosamente, en una encuesta instantánea de 25 países con 10,000 niños con cáncer en riesgo y 200 evaluados, solo 9 resultaron ser CoV-2 positivos. Eran asintomáticos o tenían una enfermedad leve (Hrusak 2020).

## Fisiopatología e inmunopatología

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

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

El objetivo principal de CoV-2 es el tracto respiratorio. Como las infecciones respiratorias son extremadamente comunes en los niños, es de esperar que haya otros virus presentes en el tracto respiratorio de los niños pequeños concomitantemente con el coronavirus, lo que puede limitar su crecimiento y la cantidad de copias de CoV-2 en el tracto respiratorio de los niños. Se están realizando mediciones sistemáticas de la carga viral en el tracto respiratorio de diferentes virus en niños. La clave para las etapas inmunopatológicas posteriores de la neumonía por COVID-19 es la fase de respuesta hiperinflamatoria parecida al síndrome de activación macrofágica (MAS) con una tormenta de citocinas y un síndrome de distrés respiratorio agudo SDRA (ARDS en inglés), generalmente dentro de los 10-12 días después del inicio de los síntomas. En general, los niños no son menos propensos a desarrollar SDRA durante las infecciones del tracto respiratorio que los adultos. En la pandemia de gripe H1N1 en 2009, la edad inferior a 1 año fue un factor de riesgo significativo para desarrollar una forma grave de infección y SDRA (Bautista 2010). No está claro por qué el SDRA es menos común en niños en comparación con adultos con COVID.

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

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

## Transmisión

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

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

El SARS-CoV-2 también puede transmitirse a través del tracto digestivo. ECA2 también se encuentra en las células epiteliales y esofágicas superiores, así como en las células epiteliales intestinales en el íleon y el colon (She 2020). El ARN del SARS-CoV-2 se puede detectar en las heces de los pacientes (Holshue 2020). Cai reveló que el ARN viral se detecta en las heces de los niños a una tasa alta (y puede excretarse hasta 2 a 4 semanas) (Cai et al 2020). Sin embargo, la evidencia directa de una transmisión fecal a oral aún no se ha documentado.

## Diagnóstico y clasificación

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

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

Las pruebas serológicas para anticuerpos CoV-2 en niños sintomáticos actualmente no son útiles, pero pueden ser útiles para evaluar la inmunidad en niños en el futuro. Al

igual que en otras infecciones virales, una respuesta de anticuerpos IgG específica para CoV-2 aumentará dentro de las 2-3 semanas posteriores a la infección y puede o no indicar inmunidad protectora (aún por determinar). En caso de que indique inmunidad protectora, esto será extremadamente importante para la evaluación de la epidemiología de CoV-2 y la inmunidad de rebaño.

**Tabla 1.** Clasificación COVID en niños (Shen 2020)

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

## Hallazgos radiológicos y de laboratorio

Los estudios de laboratorio y/o radiología en niños extrahospitalarios que tienen enfermedad leve no están indicados. Al ingresar al hospital, el recuento de leucocitos suele ser normal. En una minoría de niños, se ha documentado un recuento disminuido de linfocitos. En contraste, los adultos (con respuesta hiperinflamatoria y síndrome de liberación de citoquinas) a menudo tienen un aumento de neutrófilos y linfopenia. Los parámetros de inflamación de la proteína C reactiva y la procalcitonina pueden ser ligeramente elevados o normales, mientras que hay enzimas hepáticas elevadas, creatina quinasa CK-MB y dímeros D en algunos pacientes. La LDH parece estar elevada en casos severos y puede usarse para controlar enfermedades graves. Una radiografía de tórax sólo debe realizarse en niños con enfermedad moderada o más grave, ya que las tomografías computarizadas suponen una exposición a la radiación muy alta para el niño y solo deben realizarse en casos complicados o de alto riesgo. Al comienzo de la pandemia en China, todos los niños recibieron tomografías computarizadas incluso cuando eran asintomáticos y oligo-sintomáticos; sorprendentemente, mostraron cambios muy severos. En la radiografía de tórax hay consolidaciones parciales bilaterales del espacio aéreo y las llamadas opacidades de vidrio esmerilado. Las tomografías computarizadas fueron más impresionantes que las radiografías de tórax. En 20 niños con TC, 16 (80%) tenían algunas alteraciones (Xia 2020).

## Síntomas y signos

### Niños y adolescentes

La presentación clínica de la enfermedad parece algo similar a la gripe. En el ensayo clínico más grande de 171 niños de Wuhan, se informó de fiebre en el 41% (71 de 171),

tos en más del 50% (83 de 171), taquipnea en el 28% (49 de 171). En 27 de los pacientes no hubo síntomas en absoluto (15,8%). En la presentación inicial, muy pocos niños necesitaron suplementos de oxígeno (4 de 171, 2,3%). Otros síntomas como diarrea, fatiga, secreción nasal y vómitos se observaron únicamente en menos del 10% de los niños (Lu 2020). En la serie de casos de Zhejiang, hasta 10 de 36 pacientes (28%) no tenían ningún síntoma. Ninguno de los niños tenía una saturación de oxígeno por debajo del 92% (Qiu 2020).

### Neonatos y niños

Zeng notifica sobre 33 recién nacidos de madres con COVID-19 en Wuhan. Tres de los 33 lactantes (9%) presentaron una infección por SARS-CoV-2 de inicio precoz. En 2 de los 3 neonatos había signos radiológicos de neumonía. En un niño se describió coagulación intravascular diseminada, pero finalmente todos los niños tenían signos vitales estables tres semanas después de la infección, cuando se publicó el informe (26 de marzo de 2020) (Zeng L 020). En una segunda cohorte, se describieron 9 lactantes de 1 mes a 9 meses sin complicaciones graves (Wei 2020). No se puede predecir si habrá complicaciones de COVID-19 en recién nacidos y lactantes a largo plazo en esta etapa de la pandemia. En la actualidad no se recomienda separar a los recién nacidos sanos de las madres con sospecha de COVID-19 (CDC-2 2020). Es evidente que un prematuro o recién nacido que ha estado expuesto al CoV-2 debe ser vigilado de cerca por el hospital y/o el pediatra de atención primaria. Si hay signos de COVID (por ejemplo, mala alimentación, temperatura inestable, taqui/disnea) debe ser hospitalizado y probado y pruebas de laboratorio y radiografía de tórax para ser realizado. Las pruebas para El CoV-2 no son útiles antes del día 5 debido al período de incubación. Debe haber máxima higiene en este entorno madre-hijo.

## Manejo

### Control de la infección

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

Durante la fase de pico de la epidemia de COVID-19, las precauciones en el entorno ambulatorio y hospitalario incluyen el control de entrada, la higiene estricta de las manos y las vías respiratorias, la limpieza y desinfección diaria del medio ambiente, y el suministro de protección (guantes, mascarillas, gafas) para todo el personal médico al atender un caso COVID-19 o un presunto caso COVID-19 (Wang 2020). En las unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN), las salas de presión negativa y el filtrado de escape serían ideales (Lu Q 2020). Se deben utilizar respiradores con sistemas de circuito cerrado y filtro. Los procedimientos de generación de aerosoles, por ejemplo, intubación, broncoscopia, inhalaciones/nebulización humidificadas deben evitarse en la medida de lo posible.

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

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

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

Hay una gran controversia sobre la extensión del uso de antipiréticos en niños. Sin embargo, en un niño con COVID-19 que está clínicamente afectado por fiebre de alto grado, el paracetamol o el ibuprofeno puede ser útiles. No hay ninguna restricción a pesar de las advertencias iniciales de la OMS sobre el uso de ibuprofeno, no hay evidencia de que el uso de paracetamol o ibuprofeno sea perjudicial en la infección por COVID-19 en niños (Day 2020).

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

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

### Tratamiento del fallo respiratorio

El tratamiento del síndrome de dificultad respiratoria aguda pediátrica (SDRAP) se revisa en otros lugares (Allareddy 2019). Para los neonatos con SDRA, el reemplazo del

surfactante pulmonar en dosis altas, la inhalación de óxido nítrico y la ventilación oscilatoria de alta frecuencia podrían ser eficaces. En los neonatos en estado crítico, el reemplazo renal continuo y la oxigenación por membrana extracorpórea deben implementarse si es necesario.

## Tratamiento farmacológico específico para COVID-19

Hasta el momento, no hay datos de ensayos clínicos controlados y, por lo tanto, aquí no hay evidencia de alta calidad disponible para apoyar el uso de cualquier medicamento para tratar el COVID-19. Los medicamentos enumerados a continuación son medicamentos reutilizados y existe una experiencia pediátrica limitada o casi nula. En el caso de un niño grave o gravemente enfermo con COVID-19, el pediatra debe tomar la decisión de probar un medicamento o no. Si se decide el inicio de un tratamiento farmacológico, se debe incluir a los niños en los ensayos clínicos (<https://www.clinicaltrialsregister.eu>) si es posible. Sin embargo, hay muy pocos, o casi ningún, estudio abierto para el reclutamiento en niños.

### ¿Cuándo tratar con medicamentos?

Bajo la dirección de la Sociedad Alemana de Infecciología Pediátrica (DGPI), un panel de expertos ha propuesto un consenso sobre cuándo iniciar el tratamiento antiviral o inmunomodulador en niños (Tabla 2, <https://dgpi.de/stellungnahme-medikamentoesse-behandlung-von-kindern-mit-COVID-19/>).

### Inhibidores de la síntesis de ARN viral

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

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

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

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

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

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

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

Dosis para la preparación líquida:

- $\geq 14$  días (edad posparto) y  $>42$  semanas (edad posmenstrual) hasta 6 meses (edad posparto):
  - 16/4 mg/kg or 300/75 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día.
- $\geq 6$  meses-18 años: 230/57.5 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día.
  - $<15$  kg 12/3 mg/kg dos veces al día.
  - $\geq 15$ -40 kg: 10/2.5 mg/kg dos veces al día (máx. 400/100mg dos veces al día)

Dosis para comprimidos:

- 15-25 kg o 0.5-0.9 m<sup>2</sup>: 200/50 mg dos veces al día.
- 25-35 kg o 0.9-1.4 m<sup>2</sup>): 300/75 mg dos veces al día.
- $>35$  kg o  $\geq 1.4$  m<sup>2</sup>: 400/100mg dos veces al día.

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

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

### Inhibidores de la entrada viral

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

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

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

## Tratamiento farmacológico con inmunomoduladores

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

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

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

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

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

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

endocrinopatías, la nefritis, la dermatitis, la encefalitis, la psoriasis, el vitiligo y la neutropenia (revisado en Niehues 2019).).

## Inmunoterapia

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

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

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

## References

- Allareddy V, Cheifetz IM. **Clinical trials and future directions in pediatric acute respiratory distress syndrome.** *Ann Transl Med.* 2019 Oct;7(19):514. PubMed: <https://pubmed.gov/31728367>. Full-text: <https://doi.org/10.21037/atm.2019.09.14>
- Arabi YM, Mandourah Y, Al-Hameed F, et al. **Corticosteroid Therapy for Critically Ill Patients with Middle East Respiratory Syndrome.** *Am J Respir Crit Care Med.* 2018 Mar 15;197(6):757-767. PubMed: <https://pubmed.gov/29161116>. Full-text: <https://doi.org/10.1164/rccm.201706-1172OC>
- Bautista E, Chotpitayasunondh T, Gao Z, et al. **Clinical aspects of pandemic 2009 influenza A (H1N1) virus infection.** *N Engl J Med.* 2010 May 6;362(18):1708-19. PubMed: <https://pubmed.gov/20445182>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMra1000449>
- Bi Q, Wu Y, Mei S, et al. **Epidemiology and transmission of COVID-19 in 391 cases and 1286 of their close contacts in Shenzhen, China: a retrospective cohort study.** *Lancet Infect Dis.* 2020 Apr 27;S1473-3099(20)30287-5. PubMed: <https://pubmed.gov/32353347>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30287-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30287-5)
- Bramer CA, Kimmins LM, Swanson R, et al. **Decline in Child Vaccination Coverage During the COVID-19 Pandemic - Michigan Care Improvement Registry, May 2016-May 2020.** *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020 May 22;69(20):630-631. PubMed: <https://pubmed.gov/32437340>. Full-text: <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6920e1>.
- Brodin P. **Why is COVID-19 so mild in children?** *Acta Paediatr.* 2020 Mar 25. PubMed: <https://pubmed.gov/32212348>. Full-text: <https://doi.org/10.1111/apa.15271>
- Cai J, Xu J, Lin D, et al. **A Case Series of children with 2019 novel coronavirus infection: clinical and epidemiological features.** *Clin Infect Dis.* 2020 Feb 28. pii: 5766430. PubMed: <https://pubmed.gov/32112072>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa198>
- CDC COVID-19 Response Team. **Coronavirus Disease 2019 in Children – United States, February 12-April 2, 2020.** *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020 Apr 10;69(14):422-426. PubMed: <https://pubmed.gov/32271728>. Full-text: <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6914e4>

- CDC (2). **Considerations for Inpatient Obstetric Healthcare Settings**. April 2020. Full-text: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/inpatient-obstetric-healthcare-guidance.html>. Accessed 20 April 2020.
- Chen H, Guo J, Wang C, et al. **Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records**. *Lancet*. 2020 Mar 7;395(10226):809-815. PubMed: <https://pubmed.gov/32151335>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30360-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30360-3)
- Chiotos K, Hayes M, Kimberlin DW, et al. **Multicenter initial guidance on use of antivirals for children with COVID-19/SARS-CoV-2**. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2020 Apr 22:piaa045. PubMed: <https://pubmed.gov/32318706>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/jpids/piaa045>
- Cimaz R, Sundel R. **Atypical and incomplete Kawasaki disease**. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2009 Oct;23(5):689-97. PubMed: <https://pubmed.gov/19853833>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.berh.2009.08.010>.
- Clohisey S, Baillie JK. **Host susceptibility to severe influenza A virus infection**. *Crit Care*. 2019 Sep 5;23(1):303. PubMed: <https://pubmed.gov/31488196>. Full-text: <https://doi.org/10.1186/s13054-019-2566-7>
- Danis K Cluster of coronavirus disease 2019 (Covid-19) in the French Alps, *Clin Infect Dis*. Danis K, Epaulard O, Bénet T, et al. **Cluster of coronavirus disease 2019 (Covid-19) in the French Alps, 2020**. *Clin Infect Dis*. 2020 Apr 11:ciaa424. PubMed: <https://pubmed.gov/32277759>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa424>
- Day M. **Covid-19: European drugs agency to review safety of ibuprofen**. *BMJ*. 2020 Mar 23;368:m1168. PubMed: <https://pubmed.gov/32205306>. Full-text: <https://doi.org/10.1136/bmj.m1168>
- DeBiasi RL, Song X, Delaney M, et al. **Severe COVID-19 in Children and Young Adults in the Washington, DC Metropolitan Region**. *J Pediatr*. 2020 May 13. PubMed: <https://pubmed.gov/32405091>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.05.007>
- Dietz SM, van Stijn D, Burgner D, et al. **Dissecting Kawasaki disease: a state-of-the-art review**. *Eur J Pediatr*. 2017 Aug;176(8):995-1009. PubMed: <https://pubmed.gov/28656474>. Full-text: <https://doi.org/10.1007/s00431-017-2937-5>
- Dong Y, Mo X, Hu Y, et al. **Epidemiology of COVID-19 Among Children in China**. *Pediatrics*. 2020 Mar 16. pii: peds.2020-0702. PubMed: <https://pubmed.gov/32179660>. Full-text: <https://doi.org/10.1542/peds.2020-0702>
- Dunn M, Muthu N, Burlingame CC, et al. **Reducing Albuterol Use in Children With Bronchiolitis**. *Pediatrics*. 2020 Jan;145(1). pii: peds.2019-0306. PubMed: <https://pubmed.gov/31810996>. Full-text: <https://doi.org/10.1542/peds.2019-0306>
- European Centre for Disease Prevention and Control. **Paediatric inflammatory multisystem syndrome and SARS-CoV-2 infection in children – 15 May 2020**. ECDC: Stockholm; 2020. Full-text: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/paediatric-inflammatory-multisystem-syndrome-and-sars-cov-2-rapid-risk-assessment>
- Garazzino S, Montagnani C, Donà D, et al. **Multicentre Italian study of SARS-CoV-2 infection in children and adolescents, preliminary data as at 10 April 2020**. *Euro Surveill*. 2020 May;25(18):2000600. PubMed: <https://pubmed.gov/32400362>. Full-text: <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.18.2000600>.
- Gudbjartsson DF, Helgason A, Jonsson H, et al. **Spread of SARS-CoV-2 in the Icelandic Population**. *N Engl J Med*. 2020 Apr 14:NEJMoa2006100. PubMed: <https://pubmed.gov/32289214>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2006100>
- Hains DS, Schwaderer AL, Carroll AE, et al. **Asymptomatic Seroconversion of Immunoglobulins to SARS-CoV-2 in a Pediatric Dialysis Unit**. *JAMA*. 2020 May 14:e208438. PubMed: <https://pubmed.gov/32407440>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.8438>
- Hamiel U, Kozer E, Youngster I. **SARS-CoV-2 Rates in BCG-Vaccinated and Unvaccinated Young Adults**. *JAMA*. 2020 May 13:e208189. PubMed: <https://pubmed.gov/32401274>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.8189>
- Han H, Luo Q, Mo F, Long L, Zheng W. **SARS-CoV-2 RNA more readily detected in induced sputum than in throat swabs of convalescent COVID-19 patients**. *Lancet Infect Dis*. 2020 Mar 12. pii: S1473-3099(20)30174-2. PubMed: <https://pubmed.gov/32171389>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30174-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30174-2)

- Hauer J, Fischer U, Auer F, Borkhardt A. **Regional BCG vaccination policy in former East- and West-Germany may impact on both severity of SARS-CoV-2 and incidence of childhood leukemia.** Full-text: [https://www.gpoh.de/fileadmin/user\\_upload/J.\\_Hauer\\_et\\_al\\_\\_Leukemia\\_2020\\_\\_PrePrint.pdf](https://www.gpoh.de/fileadmin/user_upload/J._Hauer_et_al__Leukemia_2020__PrePrint.pdf)
- Hedrich CM, Schnabel A, Hospach T. **Kawasaki Disease.** Front Pediatr. 2018 Jul 10;6:198. PubMed: <https://pubmed.gov/30042935>. Full-text: <https://doi.org/10.3389/fped.2018.00198>. eCollection 2018.
- Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, et al. **First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States.** N Engl J Med. 2020 Mar 5;382(10):929-936. PubMed: <https://pubmed.gov/32004427>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001191>
- Hrusak O, Kalina T, Wolf J. **Flash survey on severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 infections in paediatric patients on anticancer treatment.** European Journal of Cancer 2020 April 7. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2020.03.021>
- Jones VG, Mills M, Suarez D, et al. **COVID-19 and Kawasaki Disease: Novel Virus and Novel Case.** Hosp Pediatr. 2020 Apr 7;hpeds.2020-0123. PubMed: <https://pubmed.gov/32265235>. Full-text: <https://doi.org/10.1542/hpeds.2020-0123>
- Jordan-Villegas A, Chang ML, Ramilo O, Mejías A. **Concomitant respiratory viral infections in children with Kawasaki disease.** Pediatr Infect Dis J. 2010 Aug;29(8):770-2. PubMed: <https://pubmed.gov/20354462>. Full-text: <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e3181dba70b>.
- Kanegaye JT, Wilder MS, Molkara D, et al. **Recognition of a Kawasaki disease shock syndrome.** Pediatrics. 2009 May;123(5):e783-9. PubMed: <https://pubmed.gov/19403470>. Full-text: <https://doi.org/10.1542/peds.2008-1871>.
- Lazzerini M, Barbi E, Apicella A, Marchetti F, Cardinale F, Trobia G. **Delayed access or provision of care in Italy resulting from fear of COVID-19.** Lancet Child Adolesc Health. 2020 Apr 9. pii: S2352-4642(20)30108-5. PubMed: <https://pubmed.gov/32278365>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(20\)30108-5](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(20)30108-5)
- Lee N, Allen Chan KC, Hui DS, et al. **Effects of early corticosteroid treatment on plasma SARS-associated Coronavirus RNA concentrations in adult patients.** J Clin Virol. 2004 Dec;31(4):304-9. PubMed: <https://pubmed.gov/15494274>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2004.07.006>
- Livingston E, Bucher K. **Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Italy.** JAMA. 2020 Mar 17. pii: 2763401. PubMed: <https://pubmed.gov/32181795>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4344>
- Lu Q, Shi Y. **Coronavirus disease (COVID-19) and neonate: What neonatologist need to know.** J Med Virol. 2020 Mar 1. PubMed: <https://pubmed.gov/32115733>. Full-text: <https://doi.org/10.1002/jmv.25740>
- Lu X, Zhang L, Du H, et al. **SARS-CoV-2 Infection in Children.** N Engl J Med. 2020 Mar 18. PubMed: <https://pubmed.gov/32187458>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2005073>
- Ludvigsson JF. **Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults.** Acta Paediatr. 2020 Jun;109(6):1088-1095. PubMed: <https://pubmed.gov/32202343>. Full-text: <https://doi.org/10.1111/apa.15270>
- Mathur S, Fuchs A, Bielicki J, Van Den Anker J, Sharland M. **Antibiotic use for community-acquired pneumonia in neonates and children: WHO evidence review.** Paediatr Int Child Health. 2018 Nov;38(sup1):S66-S75. PubMed: <https://pubmed.gov/29790844>. Full-text: <https://doi.org/10.1080/20469047.2017.1409455>
- McCrinkle BW, Rowley AH, Newburger JW, et al. **Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease: A Scientific Statement for Health Professionals From the American Heart Association.** Circulation. 2017 Apr 25;135(17):e927-e999. PubMed: <https://pubmed.gov/28356445>. Full-text: <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000484>
- Mehta NS, Mytton OT, Mullins EWS, et al. **SARS-CoV-2 (COVID-19): What do we know about children? A systematic review.** Clin Infect Dis. 2020 May 11;ciaa556. PubMed: <https://pubmed.gov/32392337>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa556>
- Molloy EJ, Bearer CF. **COVID-19 in children and altered inflammatory responses.** Pediatr Res. 2020 Apr 3. pii: 10.1038/s41390-020-0881-y. PubMed: <https://pubmed.gov/32244248>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41390-020-0881-y>
- Moorlag SJCFM, Arts RJW, van Crevel R, Netea MG. **Non-specific effects of BCG vaccine on viral infections.** Clin Microbiol Infect. 2019 Dec;25(12):1473-1478. PubMed: <https://pubmed.gov/31055165>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2019.04.020>

- Mulangu S, Dodd LE, Davey RT Jr, et al. **A Randomized, Controlled Trial of Ebola Virus Disease Therapeutics.** *N Engl J Med.* 2019 Dec 12;381(24):2293-2303. PubMed: <https://pubmed.gov/31774950>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1910993>
- Niehues T, Ozgur TT. **The Efficacy and Evidence-Based Use of Biologics in Children and Adolescents.** *Dtsch Arztebl Int.* 2019 Oct 18;116(42):703-710. PubMed: <https://pubmed.gov/31711560>. Full-text: <https://doi.org/arztebl.2019.0703>
- Ogimi C, Englund JA, Bradford MC, Qin X, Boeckh M, Waghmare A. **Characteristics and Outcomes of Coronavirus Infection in Children: The Role of Viral Factors and an Immunocompromised State.** *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2019 Mar 28;8(1):21-28. PubMed: <https://pubmed.gov/29447395>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/jpids/pix093>
- Paediatric European Network for Treatment of AIDS (PENTA). **Once vs. twice-daily lopinavir/ritonavir in HIV-1-infected children.** *AIDS.* 2015 Nov 28;29(18):2447-57. PubMed: <https://pubmed.gov/26558544>. Full-text: <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000000862>
- Parri N, Lenge M, Buonsenso D; Coronavirus Infection in Pediatric Emergency Departments (CONFIDENCE) Research Group. **Children with Covid-19 in Pediatric Emergency Departments in Italy.** *N Engl J Med.* 2020 May 1;NEJMc2007617. PubMed: <https://pubmed.gov/32356945>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2007617>
- Qiu H, Wu J, Hong L, Luo Y, Song Q, Chen D. **Clinical and epidemiological features of 36 children with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Zhejiang, China: an observational cohort study.** *Lancet Infect Dis.* 2020 Mar 25. pii: S1473-3099(20)30198-5. PubMed: <https://pubmed.gov/32220650>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30198-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30198-5)
- Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, Wilkinson N, Theocharis P. **Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic.** *Lancet.* 2020 May 23;395(10237):1607-1608. PubMed: <https://pubmed.gov/32386565>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31094-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31094-1)
- Rowley AH, Shulman ST. **The Epidemiology and Pathogenesis of Kawasaki Disease.** *Front Pediatr.* 2018 Dec 11;6:374. PubMed: <https://pubmed.gov/30619784>. Full-text: <https://doi.org/10.3389/fped.2018.00374>. eCollection 2018.
- Royal College of Paediatrics and Child Health, editor. **Guidance: Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19.** UK: Royal College of Paediatrics and Child Health; 2020. Full-text: <https://www.rcpch.ac.uk/resources/guidance-paediatric-multisystem-inflammatory-syndrome-temporally-associated-covid-19>
- Russell CD, Millar JE, Baillie JK. **Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury.** *Lancet.* 2020 Feb 15;395(10223):473-475. PubMed: <https://pubmed.gov/32043983>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30317-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30317-2)
- Schwartz DA. **An Analysis of 38 Pregnant Women with COVID-19, Their Newborn Infants, and Maternal-Fetal Transmission of SARS-CoV-2: Maternal Coronavirus Infections and Pregnancy Outcomes.** *Arch Pathol Lab Med.* 2020 Mar 17. PubMed: <https://pubmed.gov/32180426>. Full-text: <https://doi.org/10.5858/arpa.2020-0901-SA>
- She J, Liu L, Liu W. **COVID-19 epidemic: Disease characteristics in children.** *J Med Virol.* 2020 Mar 31. PubMed: <https://pubmed.gov/32232980>. Full-text: <https://doi.org/10.1002/jmv.25807>
- Shekerdemian LS, Mahmood NR, Wolfe KK, et al. **Characteristics and Outcomes of Children With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection Admitted to US and Canadian Pediatric Intensive Care Units.** *JAMA Pediatr.* 2020 May 11. PubMed: <https://pubmed.gov/32392288>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2020.1948>
- Shen K, Yang Y, Wang T, et al. **Diagnosis, treatment, and prevention of 2019 novel coronavirus infection in children: experts' consensus statement.** *World J Pediatr.* 2020 Feb 7. pii: 10.1007/s12519-020-00343-7. PubMed: <https://pubmed.gov/32034659>. Full-text: <https://doi.org/10.1007/s12519-020-00343-7>
- Tagarro A, Epalza C, Santos M, et al. **Screening and Severity of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Children in Madrid, Spain.** *JAMA Pediatr.* 2020 Apr 8. pii: 2764394. PubMed: <https://pubmed.gov/32267485>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2020.1346>
- Turnier JL, Anderson MS, Heizer HR, Jone PN, Glodé MP, Dominguez SR. **Concurrent Respiratory Viruses and Kawasaki Disease.** *Pediatrics.* 2015 Sep;136(3):e609-14. PubMed: <https://pubmed.gov/26304824>. Full-text: <https://doi.org/10.1542/peds.2015-0950>

- Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, et al. **An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study.** *Lancet.* 2020 May 13. PubMed: <https://pubmed.gov/32410760>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31103-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31103-X)
- Wang J, Qi H, Bao L, Li F, Shi Y. **A contingency plan for the management of the 2019 novel coronavirus outbreak in neonatal intensive care units.** *Lancet Child Adolesc Health.* 2020 Apr;4(4):258-259. PubMed: <https://pubmed.gov/32043976>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(20\)30040-7](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(20)30040-7)
- Wei M, Yuan J, Liu Y, Fu T, Yu X, Zhang ZJ. **Novel Coronavirus Infection in Hospitalized Infants Under 1 Year of Age in China.** *JAMA.* 2020 Feb 14. pii: 2761659. PubMed: <https://pubmed.gov/32058570>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2131>
- Weiss SR. **Forty years with coronaviruses.** *J Exp Med.* 2020 May 4;217(5). pii: 151597. PubMed: <https://pubmed.gov/32232339>. Full-text: <https://doi.org/10.1084/jem.20200537>
- Xia W, Shao J, Guo Y, Peng X, Li Z, Hu D. **Clinical and CT features in pediatric patients with COVID-19 infection: Different points from adults.** *Pediatr Pulmonol.* 2020 May;55(5):1169-1174. PubMed: <https://pubmed.gov/32134205>. Full-text: <https://doi.org/10.1002/ppul.24718>
- Xiao F, Tang M, Zheng X, Liu Y, Li X, Shan H. **Evidence for Gastrointestinal Infection of SARS-CoV-2.** *Gastroenterology.* 2020 May;158(6):1831-1833.e3. PubMed: <https://pubmed.gov/32142773>. Full-text: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.02.055>
- Yao X, Ye F, Zhang M, et al. **In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2).** *Clin Infect Dis.* 2020 Mar 9. pii: 5801998. PubMed: <https://pubmed.gov/32150618>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa237>
- Zeng H, Xu C, Fan J, et al. **Antibodies in Infants Born to Mothers With COVID-19 Pneumonia.** *JAMA.* 2020 Mar 26. pii: 2763854. PubMed: <https://pubmed.gov/32215589>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4861>
- Zeng L, Xia S, Yuan W, et al. **Neonatal Early-Onset Infection With SARS-CoV-2 in 33 Neonates Born to Mothers With COVID-19 in Wuhan, China.** *JAMA Pediatr.* 2020 Mar 26. pii: 2763787. PubMed: <https://pubmed.gov/32215598>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2020.0878>
- Zhou D, Dai SM, Tong Q. **COVID-19: a recommendation to examine the effect of hydroxychloroquine in preventing infection and progression.** *J Antimicrob Chemother.* 2020 Mar 20. pii: 5810487. PubMed: <https://pubmed.gov/32196083>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/jac/dkaa114>
- Zimmermann P, Curtis N. **Coronavirus Infections in Children Including COVID-19: An Overview of the Epidemiology, Clinical Features, Diagnosis, Treatment and Prevention Options in Children.** *Pediatr Infect Dis J.* 2020 May;39(5):355-368. PubMed: <https://pubmed.gov/32310621>. Full-text: <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000002660>



## 12. Cronología

### Jueves 12 de diciembre 2019

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

### Lunes 30 de diciembre 2019

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

### Martes 31 de diciembre de 2019

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

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

### Jueves 1 de enero

El mercado mayorista de mariscos de Huanan está cerrado.

### Viernes 3 de enero

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

En la red social de Weibo, la policía de Wuhan dice que ha emprendido acciones legales contra personas que “publicaron y compartieron rumores en línea causando un impacto negativo en la sociedad”. Al día siguiente, la información es tomada por CCTV, la

televisión estatal. CCTV no especifica que las ocho personas acusadas de “difundir rumores falsos” son médicos.

### Domingo 5 de enero

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

### Martes 7 de enero

Las autoridades chinas anuncian que han identificado un **nuevo coronavirus** (CoV) de pacientes en Wuhan (publicado previamente 17 días después: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017>). Los coronavirus son un grupo de virus que causan enfermedades en mamíferos y aves. En humanos, los coronavirus más comunes (HCoV-229E, -NL63, -OC43 y -HKU1) circulan continuamente en la población humana; causan resfriados, a veces asociados con fiebre y dolor de garganta, principalmente en el invierno y principios de la primavera. Estos virus se transmiten al inhalar las gotas generadas cuando las personas infectadas tosen o estornudan, o al tocarse la cara tras contactar con una superficie donde han aterrizado dichas gotitas.

### Domingo 12 de enero

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

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

### Lunes 13 de enero

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

### Sábado 18 de enero

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

## Lunes 20 de enero

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

## Jueves 23 de enero

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

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

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

## Viernes 24 de enero

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

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

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

Chan y col. describe un **grupo familiar** de neumonía asociado con el nuevo coronavirus de 2019 que indica la transmisión de persona a persona (texto completo: [doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30154-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30154-9)).

## Sábado 25 de enero

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

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

## Jueves 30 de enero

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

## Viernes 31 de enero

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

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

## Domingo 2 de febrero

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

## Jueves 6 de febrero

Muere **Li Wenliang**, quien fue castigado por intentar dar la alarma sobre el coronavirus. Su muerte provoca una explosión de ira, dolor y demandas de libertad de expresión: <https://www.theguardian.com/global-development/2020/feb/07/coronavirus-chinese-rage-death-whistleblower-doctor-li-wenliang>.

## Viernes 7 de febrero

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

## Lunes 10 de febrero

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

## Martes 11 de febrero

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

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

## Miércoles 12 de febrero

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

## Miércoles 19 de febrero

Irán informa sobre dos muertes por el coronavirus.

En el estadio de San Siro en Milán, el equipo de fútbol de Atalanta de Bérgamo gana el partido de Liga de Campeones contra Valencia (4 a 1) frente a 44,000 fanáticos de Italia y España. Algunos espectadores han comparado el transporte masivo de Bérgamo a Milán y el regreso, las horas de gritos y en cientos de bares con una verdadera bomba biológica de coronavirus.

### Jueves 20 de febrero

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

### Domingo 23 de febrero

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

### Lunes 24 de febrero

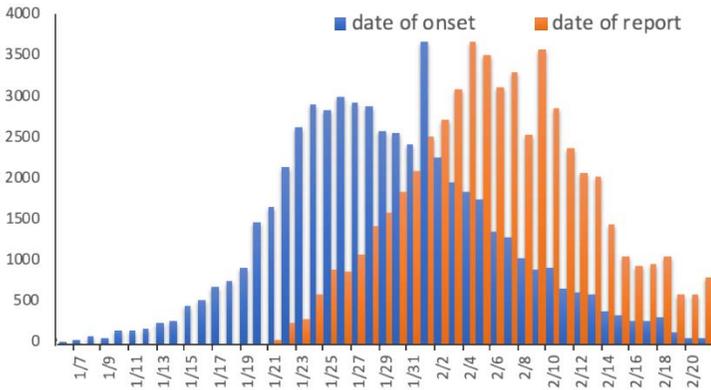
Bahrein, Iraq, Kuwait, Afganistán y Omán informan sus primeros casos.

### Martes 25 de febrero

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

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

Ésta fue la primera prueba de que el **uso agresivo de las cuarentenas** ordenadas por el gobierno chino era **lo correcto**. Desafortunadamente, los países europeos que no experimentaron la epidemia de SARS en 2003, perderían tiempo preciado antes de seguir el ejemplo chino.



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

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

### Miércoles 26 de febrero

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

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

### Viernes 28 de febrero

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

### Martes 3 de marzo

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

## Sábado 7 de marzo

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

## Domingo 8 de marzo

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

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

## Lunes 9 de marzo

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

## Martes 10 de marzo

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

## Miércoles 11 de marzo

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

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

## Jueves 12 de marzo

**Italia** cierra todas las tiendas, excepto supermercados y farmacias.

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

Emmanuel Macron, el presidente de **Francia**, anuncia el cierre de guarderías, escuelas y universidades a partir del lunes 16 de marzo. Él declara: “Un principio nos guía a definir nuestras acciones, nos guía desde el principio a anticipar esta crisis y luego a manejarla durante varias semanas, y debe continuar haciéndolo: es la **confianza en la ciencia**. Es **escuchar a los que saben** “. Algunos de sus colegas también deberían haber escuchado.

### Viernes 13 de marzo

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

### Sábado 14 de marzo

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

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

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

### Domingo 15 de marzo

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

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

### Lunes 16 de marzo

**Ferguson et al.** publican un nuevo estudio de modelos sobre los probables resultados del Reino Unido y los Estados Unidos durante la pandemia de COVID-19. En ausencia (improbable) de medidas de control o cambios espontáneos en el comportamiento individual, los autores esperan que ocurra un pico de mortalidad (muertes diarias) después de aproximadamente 3 meses. Esto daría como resultado que el 81% de la

población de los EE. UU., aproximadamente 264 millones de personas, contraiga la enfermedad. De ellos, 2.2 millones morirían, incluido el 4% a 8% de los estadounidenses mayores de 70 años. Más importante, para la segunda semana de abril, la demanda de camas de cuidados críticos sería 30 veces mayor que la oferta.

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

**Francia** impone estrictas medidas de confinamiento.

### Martes 17 de marzo

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

### Jueves 19 de marzo

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

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

### Viernes 20 de marzo

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

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

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

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

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

### Lunes 23 de marzo

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

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

### Martes 24 de marzo

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

Los Juegos Olímpicos de Tokio se posponen hasta 2021.

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

### Miércoles 25 de marzo

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

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

Una jueza de **Madrid** acordó abrir una investigación contra el delegado del Gobierno en Madrid, José Manuel Franco, por haber permitido la celebración de eventos multitudinarios como la manifestación feminista del 8 de marzo cuando se supone que había constancia oficial del riesgo de propagación del virus. La jueza Carmen Rodríguez-Medel considera de forma indiciaria que estos hechos pueden ser constitutivos de delitos de prevaricación y lesiones imprudentes (Fuente: [Eldiario.es](#)).

### Jueves 26 de marzo

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

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

### Viernes 27 de marzo

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

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

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

## Domingo 29 de marzo

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

## Lunes 30 de marzo

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

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

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

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

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

Llega a **Madrid** el primer avión desde Shangai con suministros médicos comprados por el Gobierno central de **España**. Contiene más de 3,7 millones de unidades de material: más de 1,4 millones de mascarillas, 2,2 millones de guantes y 72.000 trajes de protección para sanitarios.

## Martes 31 de marzo

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

## Miércoles 1 de abril

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

## Jueves 2 de abril

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

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

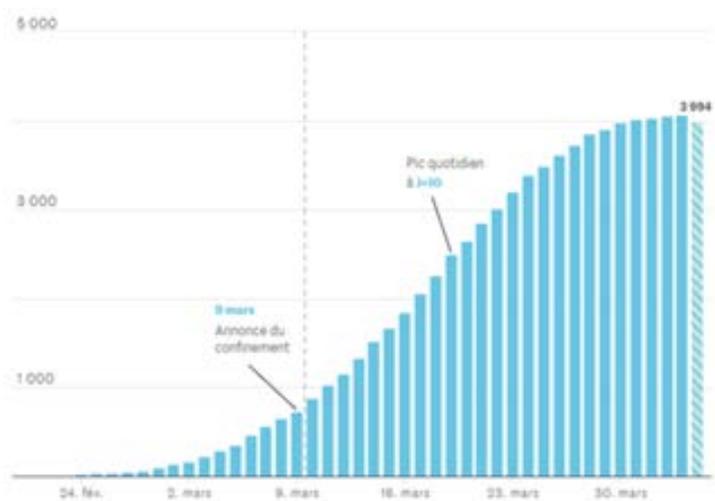
## Viernes 3 de abril

Algunos economistas advierten que el **desempleo** podría superar los niveles alcanzados durante la **Gran Depresión de la década de los 1930s**. La buena noticia: casi todos los gobiernos priorizan salvar decenas o cientos de miles de vidas frente a evitar una recesión económica masiva. ¿La humanidad se ha vuelto más humana?

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

## Sábado 4 de abril

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



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

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

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

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

## Domingo 5 de abril

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

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

## Martes 7 de abril

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

## Miércoles 8 de abril

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

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

## Jueves 9 de abril

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

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

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

## Viernes 10 de abril

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

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



**Figure 4.** Datos de Google Analytics para [www.COVIDReference.com](http://www.COVIDReference.com) del 10 de abril. En un momento, más de 500 personas, en su mayoría de España, estaban visitando el sitio web simultáneamente.

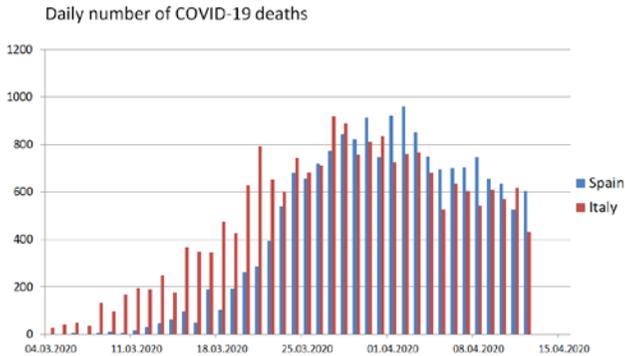
## Sábado 11 de abril

Más de **400 de 700 centros de atención a largo plazo** (EHPAD en francés, **E**tablissement d'**H**ébergement pour **P**ersonnes **A**gées **D**épendantes) en la gran región de París (población: 10 millones) tienen casos COVID-19.

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

## Domingo 12 de abril

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



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

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

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

## Lunes 13 de abril

La pandemia de COVID-19 expone la **mala gestión del gobierno**, no sólo en Brasil. El periódico francés *Le Monde* revela los ingredientes: la negación de la realidad, la búsqueda de un chivo expiatorio, la omnipresencia en los medios de comunicación, la ignorancia hacia las voces discordantes, el enfoque político, el aislacionismo y la visión a corto plazo frente al mayor desafío de salud en las últimas décadas.

## Lunes 14 de abril

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

- 1 de mayo: reabrirán todas las tiendas, centros comerciales y peluquerías (véase también la entrada del 3 de abril, página 228).
- 15 de mayo: otros servicios, como restaurantes y hoteles, permanecen cerrados al menos hasta mediados de mayo.
- 15 de mayo o más tarde: Posible reapertura de clases en las escuelas.
- Julio: posible, pero improbable organización de eventos de todo tipo (deporte, música, teatro, cine, etc.).

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

El Fondo Monetario Internacional (FMI) pronostica una **caída del 3% del PIB del planeta en 2020**. No se excluye la posibilidad de una caída aún más brutal en 2021. La posiblemente peor recesión económica desde la Gran Depresión en 1929 no perdonará a ningún continente. En una recesión como ninguna otra en tiempos de paz durante casi un siglo, los países de la zona euro, el Reino Unido y los Estados Unidos podrían ver una contracción en la actividad de entre 5.9% y 7.5%. Se espera que la economía de China crezca aproximadamente un 1%.

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

## Miércoles 15 de abril

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

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

## Jueves 16 de abril

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

## Viernes 17 de abril

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

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

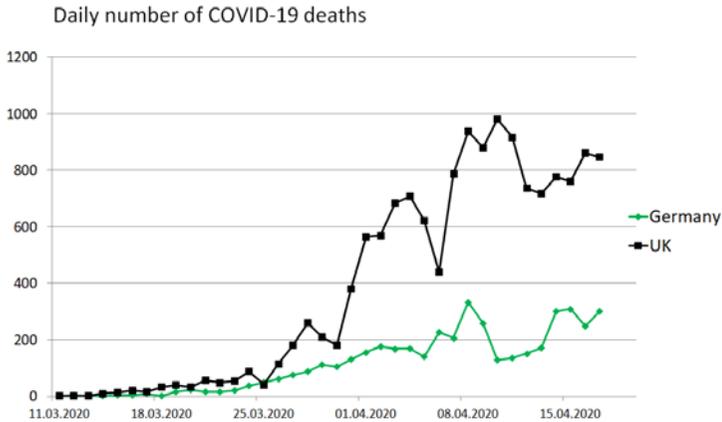
## Sábado 18 de abril

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

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

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

## Domingo 19 de abril



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

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

## Lunes 20 de abril

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

**Se cancela el Oktoberfest** de Alemania. El icónico festival de la cerveza, conocido coloquialmente como *Die Wiesn* o "el prado", atrae a alrededor de 6 millones de visitantes de todo el mundo. Tiene lugar durante más de dos semanas (septiembre /

octubre) en carpas llenas con largas mesas de madera, donde la gente celebra con comida, bailes, cerveza y ropa tradicionales. La pérdida para la ciudad de Munich se estima en alrededor de mil millones de euros.

### Jueves 23 de abril

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

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

### Viernes 24 de abril

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

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

Asimismo, está participando en un ensayo con células mesenquimales que será aprobado la próxima semana. El investigador principal de este estudio es el Dr. Luis Fernando López Cortés, Profesor Asociado de la Universidad de Sevilla.

### Sábado 25 de abril

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

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

España es el país con **más contagios entre el personal sanitario**. Un informe publicado el jueves por el [Centro Europeo para el Control y Prevención de Enfermedades](#) destaca que mientras el 20% de los casos registrados en España afecta a este colectivo, en Italia ese porcentaje se reduce al 10%, si bien en Lombardía, epicentro de la epidemia en el

país, el porcentaje es también del 20%. En Estados Unidos, los sanitarios contagiados apenas llegan al 3% y en China se sitúa en el 3,8% (Fuente: [Elpais.com](http://Elpais.com)).

### Domingo 26 de abril

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

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

### Abril, mayo, junio, julio

Se han publicado actualizaciones semanales en inglés desde el 26 de abril. Encuentre las actualizaciones en <https://covidreference.com/timeline-2020>.

## Notas

## Notas

## Notas