

COVID 19 una nueva pandemia.

Dra. Amanda Echeverría Guevara.

Especialista en Infectología.

Postgrado de Infectología en la Pontificia Universidad Católica de Río de Janeiro - PUC-RIO.
Residencia en Infectología en la Universidad Federal de Río de Janeiro - UFRJ.

Cursando Maestría en Investigación Clínica en Enfermedades Infecto-Parasitarias en el Instituto Nacional de Infectología - INI/FIOCRUZ.

Justificación.

Este trabajo tiene como objetivo brindar soporte teórico, técnico y científico sobre la pandemia denominada COVID19, desmitificando varias informaciones incompletas o equivocadas. Abordaré varios aspectos que pueden ser confusos por la profusa lluvia de información que el internet, las redes sociales y la prensa producen, que pueden llevar a conceptos imprecisos.

Espero que esta lectura aclare varias dudas, genere un mejor manejo y permita entender el porqué de varias acciones y decisiones que desde la Organización Mundial de la Salud (OMS) se vienen tomando. No dejaré de lado el lenguaje técnico ni la rigurosidad científica, pero si usaré un lenguaje más amigable a fin de que el personal de Salud que no tiene ninguna familiaridad con la Infectología o Virología, tengan conceptos simples y claros.

Introducción y reseña epidemiológica.

Los primeros pacientes sintomáticos iniciaron su cuadro clínico el 8 de diciembre de 2019, posteriormente se determinó que la infección se encontraba asociada a la manipulación de sangre y fluidos de animales salvajes vendidos en el mercado de mariscos y animales silvestres del sur de China en Wuhan, lo que llevo al cierre del mismo el 1 de enero de 2020.

El 29 de diciembre, a partir de la notificación de casos de “neumonía de causa desconocida” y como resultado de una investigación realizada por el Centro de Control y Prevención de Enfermedades de la República Popular de China, se descubrió el código genético de este nuevo coronavirus, temporariamente catalogado como 2019-nCoV y modificado en febrero por la OMS para SARS-CoV-2.

El 31 de diciembre, la OMS fue informada de un brote de "neumonía de causa desconocida" detectado en la ciudad de Wuhan, el 5 de enero la OMS publicó su primer comunicado a nivel mundial informando la existencia de una nueva “neumonía de causa desconocida” relacionada con el mercado de mariscos y animales silvestres de Wuhan - China.

El 13 de enero, Tailandia informó el primer caso importado desde China, a partir de ahí las notificaciones de casos de infección por este nuevo microorganismo crecieron rápida y exponencialmente en otros países de Asia y Europa.

El 20 de enero, la Comisión Nacional de Salud de China confirmó que el coronavirus podía transmitirse entre humanos.

El 22 de enero, el Comité de Emergencia de la OMS, clasificó el brote como una emergencia de salud pública de interés internacional de riesgo moderado y posteriormente el 28 de enero modificó la alerta para alto riesgo, debido al incremento exponencial de casos confirmados en China y su posterior diseminación mundial.

Actualmente los países con mayor número de casos confirmados son: Corea del Sur, Italia, Irán, Japón, Francia, Alemania, España, Singapur, Estados Unidos de América (EUA) y la ciudad estado de Hong kong.

El primer caso confirmado en América Latina fue en São Paulo - Brasil el 26 de febrero, posteriormente Ecuador, México y demás países de la región.

Italia tras un intento de manejo conservador, posibilitó la diseminación del virus por varios países del mundo y sin poder contener efectivamente la epidemia el día 9 de marzo declaró que todo el país entraría en periodo de cuarentena por 14 días.

El 11 de marzo la OMS clasificó el COVID19 como pandemia, indicando que los gobiernos deben trabajar para crear políticas de salud pública agresivas que permitan contener el número de infectados y muertes decurrentes de la enfermedad.

Según esta entidad en las ultimas 2 semanas el número de casos fuera de China creció 13 veces y el número de países afectados se triplicó. En apenas 1 semana el número de países afectados pasó de 45 para 114.

Agente etiológico (SARS-CoV-2) - genética y mutación.

Los coronavirus (CoV) son un grupo de virus que tienen como material genético ácido ribonucleico (ARN), pertenecen a la familia Coronaviridae, se sabe que son altamente mutagénicos y se recombinan a menudo. Los primeros CoV detectados en humanos se aislaron en el año de 1.937. Sin embargo, fue en el año de 1.965 que el virus se denominó como coronavirus, debido a la presencia de espículas en la superficie que se asemejan a una corona visto por microscopía.

Los géneros de coronavirus que afectan a los seres humanos se clasifican en alfa coronavirus (229E, NL63) y beta coronavirus (OC43, HKU1, CoV-SARS y CoV-MERS) estos dos últimos fueron responsables de las epidemias de Síndromes Respiratorios Agudos Graves en los años 2002 y 2012 respectivamente.

Los CoV causan infecciones respiratorias e intestinales en seres humanos y animales, la mayoría de las infecciones por CoV en humanos son causadas por especies de baja patogenicidad, causando síntomas de resfriado común de corta duración, sin embargo, eventualmente pueden conducir a infecciones graves en grupos de riesgo como ancianos, niños e inmunodeprimidos.

El nuevo coronavirus, actualmente conocido como SARS-CoV-2, es un virus del género beta, originario de la ciudad de Wuhan, que es la séptima ciudad más grande de China con 11 millones de habitantes.

El 25 de enero, Benvenuto et al., de la Universidad Campo Bio Medico de Roma - Italia, publicaron el análisis molecular de este nuevo virus, y lo compararon con las

secuencias del genoma de CoV-SARS e CoV-MERS originado en murciélagos y transmitido a humanos por gatos civetas y dromedarios respectivamente.

El árbol filogenético mostró que SARS-CoV-2 tiene una secuencia significativamente parecida a la secuencia de coronavirus tipo SARS de murciélago aislada en el 2015. Por otro lado, el análisis estructural reveló 2 mutaciones que confieren estabilidad a la partícula viral y son las responsables de su capacidad de infectar a seres humanos, las cuales se encuentran: en la membrana la glicoproteína S (gp S), fundamental para la entrada del virus a la célula y en la nucleocápside la proteína N, que se ensambla envolviendo el genoma de ARN viral.

El SARS-CoV-2 que provoca la actual pandemia, tiene dos subtipos por estudios genéticos, la cepa S que representa alrededor de 30% de los casos y proviene de una forma ancestral, misma que al ser sometida a presión biológica presentó una nueva mutación con ganancia de función resultando en la cepa L, que es más agresiva y contagiosa representando el 70% de los casos analizados.

Los CoV usan la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2), como ligando para poder infectar células pulmonares, al respecto se realizaron estudios para determinar si existen diferencias significativas entre grupos étnicos, sexo o etarios que pudiera colocarlos en un riesgo mayor de contagio, siendo que al final de dichos estudios se concluyó que el único grupo de riesgo verdadero son los fumadores, estos tendrían mayor expresión pulmonar de este receptor de la ECA2.

Estos mismos estudios constataron que el SARS-CoV-2 usa el receptor de angiotensina 2 (AT2) en las células alveolares, porque su maquinaria celular le permite infectar y multiplicarse eficientemente dentro de esta población celular, en contraposición, esto no pasa en las células que expresan receptores de angiotensina 1 (AT1).

Huéspedes.

Los CoV como mencionado anteriormente son una gran familia de virus comunes en muchas especies de animales incluyendo: camélidos (alpacas, camellos y dromedarios), vacas, gatos, pangolines y murciélagos.

Los estudios demuestran que los murciélagos son el huésped reservorio de varios CoV, un estudio identificó múltiples cepas de CoV en resultados de cultivo de heces y saliva en poblaciones de murciélagos en China. Actualmente no se sabe con seguridad cual es el huésped intermediario del SARS-CoV-2, ya que los CoV derivados de murciélagos rara vez infectan a los seres humanos directamente.

Al inicio de la pandemia en diciembre de 2019, se publicaron varios estudios incentivando la búsqueda de huéspedes intermediarios, al igual que durante los brotes de CoV-SARS y CoV-MERS.

Kangpeng et al., de la Facultad de Veterinaria de la Universidad de Agricultura del Sur de China, realizaron estudios con pangolines de China y Malasia, debido al alto índice de contrabando de estos animales, ya que existe una demanda de su carne como alimento y de sus escamas para uso medicinal en estos países. Concluyeron que los animales se encontraban infectados por un CoV con estructura genética prácticamente

idéntica al del SARS-CoV-2, lo que sugiere que estos animales tienen alto potencial para actuar como el hospedero intermediario.

Modos de transmisión.

Los primeros casos notificados de infección por SARS-CoV-2, fueron de pacientes que frecuentaron el mercado de mariscos y animales silvestres vivos localizado en Wuhan-China, lo que sugirió que la propagación se produjo de animales a personas. Posteriormente se notificaron un alto número de pacientes infectados en China y otros países como EUA, Alemania, Japón y Vietnam, los cuales no habían tenido contacto con el mercado de animales, confirmando la sospecha de propagación de persona a persona.

El SARS-CoV-2 parece propagarse de manera fácil y sostenible, se presume que la principal manera de transmisión ocurre por contacto cercano vía gotas respiratorias producidas cuando una persona infectada tose, estas gotas pueden caer en la boca o nariz de las personas alrededor o posiblemente ser inhaladas. La transmisión por aerosol también se ha identificado en pacientes sometidos a procedimientos de vía aérea, tales como intubación orotraqueal y/o posterior a aspiración de vía aérea. De acuerdo a el Centro de Prevención y Control de Enfermedades (CDC) se considera como contacto cercano una distancia de 6 pies que equivalen a 1.8 metros en el Sistema Métrico Internacional.

Además, es posible contraer la infección al tocar con las manos superficies u objetos contaminado con el virus y posterior contacto con las mucosas (boca, nariz, ojos). Un metaanálisis sobre la viabilidad de varios CoV sobre superficies inanimadas, concluyó que estos virus pueden persistir en estas superficies como metal, vidrio o plástico por hasta 9 días.

El 30 de enero, médicos del Hospital Universitario de Munich relataron varios casos de pacientes infectados a partir de una persona índice asintomática, sugiriendo que la infección podía haberse transmitido durante el período de incubación de esta persona. Además, detectaron la presencia de carga viral elevada en muestras de esputo en uno de los pacientes convalecientes (sin demostrar viabilidad del virus mediante cultivo viral). A principio esto justificaba la rápida diseminación de la enfermedad fuera de China.

Sin embargo posteriormente el virólogo Christian Drosten del Hospital Universitario Charité de Berlín, uno de autores del trabajo antes citado, envió una carta a los editores del "The New England Journal of Medicine (NEJM)", explicando que los datos del paciente índice publicados, fueron resultado de información recogida a partir de los contactantes y que en realidad solo después de haber localizado a la paciente, esta señaló que tuvo dolor muscular y cansancio, motivo por lo que estaba usando paracetamol, por lo tanto las conclusiones de este trabajo estaban equivocadas.

A pesar de que muchas autoridades enfatizan que es necesario leer con precaución los artículos revisados por pares, la OMS y varios investigadores afirman que el hecho de que este documento se haya equivocado, no significa que la transmisión a partir de personas asintomáticas no ocurra, aunque probablemente este tipo de transmisión juega

un papel menor y no por eso menos importante. Posteriormente se publicaron varios relatos de caso sobre infecciones a partir de una persona índice asintomática.

Periodo de incubación.

El conocimiento del periodo de incubación microbiológica es incompleto, estudios de cohorte prospectiva relatan que el período de incubación clínica limite es de 14 días, otros estudios relatan que la media de incubación sería 5 días y que el 97.5% de aquellos que desarrollaran síntomas, lo harán dentro de los 10 primeros días de la infección.

Yang Zhanqiu, subdirector del departamento de biología de patógenos de la Universidad de Wuhan, dijo que estos datos pueden no reflejar todas las situaciones, sin embargo, sirven para crear políticas de control de propagación del virus.

Manifestaciones clínicas y comorbilidades.

A raíz de la actual epidemia en China, se han publicado 4 estudios retrospectivos realizados por grupos de investigadores diferentes y en tiempos diferentes, con el objetivo de definir las principales características clínicas de esta infección.

Al revisarlos, el universo total de pacientes es de 1.377, de los cuales 58% fueron hombres y 42% mujeres, con edad media de 55 años, los principales síntomas fueron: fiebre (Temperatura axilar $>38^{\circ}\text{C}$) en 1.233 pacientes (89.5%), tos seca en 939 pacientes (68.1%), tos con expectoración en 418 pacientes (30.2%), fatiga en 515 pacientes (37.4%) y disnea en 301 pacientes (21.8%).

Entre los síntomas relacionados a las vías aéreas superiores, la odinofagia estuvo presente en 182 pacientes (13.2%), otros síntomas como rinorrea, obstrucción nasal, estornudos, congestión amigdalina y otalgia estuvieron presentes en menos del 4% de los pacientes.

Los síntomas constitucionales incluyendo mialgias, artralgias, cefalea, anorexia y escalofríos fueron relatadas en el 15% de los pacientes.

Cuando comparamos con otras epidemias por CoV (CoV-SARS y CoV-MERS) la incidencia de diarrea fue de apenas 1.2%, comparada con el 25% de incidencia vista durante las infecciones por los otros CoV.

En los estudios citados un total de 474 pacientes (44%) padecían otras enfermedades crónicas, entre ellas: hipertensión 15%, diabetes mellitus 8%, neoplasias 1.5% y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) 1.3%.

En conclusión, el cuadro clínico se caracteriza por fiebre, tos, disnea y fatiga, a pesar de ser una virosis, los síntomas constitucionales no son una constante. El hecho de que un paciente presente congestión nasal y/o dolor de oído nos debe orientar a otro diagnóstico.

El Centro de Control y Prevención de Enfermedades de la República Popular de China, publicó el 24 de febrero en la revista JAMA, un resumen del número total de pacientes hasta esa fecha, así: de los 72.314 casos solo el 62% de los pacientes fueron efectivamente diagnosticados por RCP-TR en muestras de hisopados de garganta.

El restante grupo de pacientes se dividió en casos sospechosos (22%), basados en la aparición de síntomas y contacto con casos confirmados, esta falta de diagnóstico por pruebas de biología molecular fue consecuencia del exceso de pacientes, lo que llevó a que se agoten los insumos.

El 16% se designaron como casos diagnosticados por manifestaciones clínicas (esta estrategia fue seguida solo en la provincia de Hubei) basados en la aparición de síntomas, exposición y la presencia de imagen pulmonar consistente con neumonía por coronavirus.

El 1% fueron considerados como casos asintomáticos ya que el resultado de la prueba de RCP-TR en muestras respiratorias fue positivo, pero no tenían síntomas clásicos.

En lo referente a la edad, 87% de los afectados se encontraban entre los 30 a 79 años de edad, 3% superaban los 80 años de edad y 1% se encontraban entre los 10 a 19 años de edad. Hubo menos de 1% de infectados menores de 10 años y dentro de este grupo no se registró mortalidad.

La mortalidad general fue del 2.3%, no obstante, cuando estratificado por grupos de edad, los enfermos con más de 80 años de edad tuvieron una mortalidad del 14.8%, mientras que el grupo de 70 a 79 años de edad tuvo una mortalidad de 8%.

Los pacientes que tenían comorbilidades tuvieron una mortalidad por grupos diferente a la población general, así: 10.5% en los pacientes con enfermedad cardiovascular, 6.3% en diabetes mellitus, 6% en EPOC, 5.6% en hipertensión arterial y 5.6% en cáncer.

Los pacientes que en su evolución fueron clasificados como un cuadro leve correspondieron al 81% del total de pacientes infectados.

El 14% de los pacientes, fueron catalogados como un cuadro severo (disnea, frecuencia respiratoria mayor a 30 incursiones por minuto, saturación de oxígeno menor al 93% a nivel del mar, relación de presión arterial de oxígeno sobre fracción de oxígeno inspirada (PaO₂/FiO₂) menor a 300 y la presencia de infiltrados pulmonares que ocupaban más del 50% del territorio pulmonar), no obstante, estos dos grupos no registraron muertes.

El 5% de los pacientes, fueron catalogados como críticos (insuficiencia respiratoria con necesidad de ventilación mecánica, choque séptico y falla multiorgánica), alcanzando una mortalidad del 49%.

Escala de riesgo de mortalidad en pacientes con infecciones respiratorias virales (MuLBSTA).

Lingxi Guo et al., de la Universidad Jiao Tong de Shanghai, realizaron un estudio observacional retrospectivo de 4 años, en el Hospital RuiJin, con 528 pacientes que desarrollaron neumonía viral por los criterios de la Sociedad Americana de

Enfermedades Infecciosas y La Sociedad Americana de Tórax (IDSA/ATS). Utilizaron un “panel viral” en muestras respiratorias, que consiste en una prueba RCP para detectar varios virus que causan neumonía (dentro de ellos los CoV), su objetivo fue diseñar y validar un score para predecir el riesgo de mortalidad en los primeros 90 días del diagnóstico de neumonía viral.

El score denominado MuLBSTA, está basado en seis parámetros disponibles habitualmente en cualquier hospital (de hecho, otros parámetros que estadísticamente se mostraron muy fuertes, no fueron considerados por la necesidad de alta complejidad lo que dificultaría su implementación). Estos parámetros son: Infiltrado Multilobar, Linfocitos en sangre < 800 células por mm³, Sobreinfección Bacteriana, HipertenSión arterial, Tabaquismo, Edad > 60 años (Age).

El punto de corte medido mediante la curva ROC y las curvas de Kaplan-Meier fue de 12 (0 - 11 = Bajo riesgo; ≥12 = Alto riesgo) con C-index de 0.8 para una sensibilidad de 77% y especificidad de 77%.

Este puntaje predice el pronóstico con mayor precisión que el CURB-65, sin embargo se debe tomar en cuenta que fue validado en una población asiática y que cualquier herramienta de este tipo tendrá modificaciones en su valor predictivo positivo o negativo en directa relación con la prevalencia o incidencia de la enfermedad, por ello en una población con baja prevalencia o incidencia, el score tendrá a su vez bajo valor predictivo positivo, mientras que durante una gran epidemia alcanzará un desempeño óptimo.

Score MuLBSTA

| Variable de riesgo de mortalidad | Puntaje |
|--|---------|
| Infiltrado Multilobar | 5 |
| Linfocitos < 800 células por mm ³ | 4 |
| Sobre infección bacteriana | 4 |
| Fumador | 3 |
| Hipertensión Arterial | 2 |
| Edad > 60 años | 2 |

Diagnóstico.

Reconocer a las personas que están en riesgo de infección por SARS-CoV-2 es un componente crítico para identificar los casos y prevenir una mayor diseminación.

Los criterios para someter a un paciente a pruebas diagnósticas se han ampliado por la rápida diseminación y aparente fácil contagio. Actualmente varios países están realizando pruebas a gran escala o testando personas sintomáticas sin antecedentes de viaje a las áreas afectadas o exposición conocida a un caso confirmado.

Los protocolos desarrollados orientan que cualquier individuo que tenga factores epidemiológicos incluyendo contacto cercano con un paciente sospechoso o confirmado

por laboratorio o que tenga una historia de viaje a áreas geográficas afectadas dentro de los 14 días del inicio de síntomas (fiebre; tos; falta de aire), debe procurar atención médica y dependiendo de su estado clínico debe permanecer en casa o acudir a un hospital, resaltando que los adultos mayores (≥ 65 años) y/o con comorbilidades (Diabetes mellitus, cardiopatía, EPOC, enfermedad renal crónica) e inmunosuprimidos deben entrar en contacto con su médico, inclusive en la presencia de un cuadro clínico leve, por tratarse de grupos con alto riesgo de presentar cuadros graves y con mal pronóstico.

El diagnóstico se da por medio de resultados de pruebas de biología molecular RCP-TR en material de las vías respiratorias altas o bajas, estas pruebas visan identificar genes virales específicos: N (nucleocápside), E (envelope: capsula), gp S y RdRP (enzima que cataliza la replicación de ARN).

Los especímenes deben ser colectados por medio de hisopados de la naso y orofaringe, en los pacientes que desarrollan tos productiva se debe colectar una muestra de esputo (no se recomienda la inducción de esputo por riesgo de aerolización) y para los pacientes en ventilación mecánica invasiva, deben colectarse muestras por lavado bronco alveolar o aspirado traqueal.

Se ha identificado presencia de virus en otras muestras clínicas como sangre, heces y orina. Se desconoce la duración y frecuencia de la eliminación del virus SARS-CoV-2 en las heces y orina. Además, existen pruebas serológicas que son recomendadas en colecta pareada (agudo y convaleciente) y sus resultados puede ser útiles en estudios clínicos para definir retrospectivamente el número de casos a medida que la pandemia se presenta.

A partir del reporte de casos de infección confirmada por RCP-TR en pacientes asintomáticos, los cuales presentaron alteraciones en estudios de tomografía axial computarizada (TAC), se vio la necesidad de estudiar a este grupo específico a fin de determinar la sensibilidad de la técnica de RCP-TR versus padrones de alteración radiológicas en las TACs, ya que una prueba de biología molecular negativa podría retardar el diagnóstico y la implementación de tratamiento.

Tao Ai et al., del Servicio de Radiología del Hospital de Tongji en Wuhan, publicaron un estudio observacional retrospectivo analizando resultados de 1.014 pacientes que se sometieron a pruebas de TAC de tórax y RCP-TR de muestras respiratorias de garganta (prueba estándar de referencia). La prueba estándar de referencia utilizada en Wuhan tiene una sensibilidad reportada que varía del 30% a 60%. Fueron considerados resultados positivos en la TAC de tórax: presencia de patrón en vidrio esmerilado y/o reticular, consolidación, tabiques interlobulares engrosados y presencia de nódulos.

Concluyeron que en los pacientes con resultados negativos de RCP-TR, el 75% presentaba hallazgos positivos en la TAC de tórax, demostrando que la sensibilidad de la TAC de tórax en estos pacientes es de 97%. Estos mismos pacientes positivaron sus resultados de RCP-TR en un tiempo medio de $5 \pm 1,5$ días. Sugiriendo que la TAC de tórax debe considerarse como una herramienta principal para la evaluación integral y el seguimiento en la detección de infección en áreas epidémicas.

Tratamiento.

Hasta el momento no se ha aprobado ningún tratamiento efectivo contra el SARS-CoV-2, en la actualidad a nivel mundial están en curso más de 80 ensayos clínicos para encontrar posibles tratamientos.

El protocolo de ensayos clínicos de la OMS está diseñado para ser flexible y permitir que los investigadores de todo el mundo puedan agrupar sus resultados a lo largo de la pandemia. Además, elabora guías basándose en todos estos ensayos clínicos para que sean implementados simultáneamente por médicos a nivel mundial. El problema en la mayoría de estos ensayos clínicos es que no son diseñados con estándares estrictos de investigación, sea por falta de grupos control, aleatorización, estandarización de los criterios de recuperación, etc. Sin embargo, por la urgente necesidad de una terapia para beneficio directo de los pacientes, su uso experimental ha sido autorizado.

La reutilización de agentes antivirales existentes eficaces in vitro contra otros CoV (CoV-SARS y CoV-MERS) y otros agentes antivirales existentes aprobados o en estudio utilizados para tratar infecciones causadas por otros virus son una opción a corto y mediano plazo, entre estos medicamentos se encuentran antivirales para tratar el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), de la hepatitis B (VHB) y C (VHC), el ébola, la influenza, el virus sincitial respiratorio, la fiebre amarilla, el chikungunya, el norovirus, los enterovirus entre otros.

La mayor parte de fármacos en estudio se orientan a las proteínas no estructurales (claves en el ciclo de vida viral) y gp S (indispensable para las interacciones entre el virus y el receptor celular durante la entrada viral).

A continuación, algunos de los fármacos que actúan en diversas fases de la replicación viral y que se encuentran en estudio para comprobación de su eficacia in vivo contra el SARS-CoV-2:

- 1.- Análogos de nucleósidos: Ribavirina, Favipiravir, Remdesivir, Galidesivir.
- 2.- Inhibidor de neuraminidasa: Oseltamivir.
- 3.- Inhibidores de proteasa: Lopinavir, Ritonavir, Darunavir.
- 4.- Inhibidor de fusión de la membrana (gp S): Nafamostat.
- 5.- Inhibidores de la proteasa tipo papaína: Disulfiram.

Otros fármacos con diferentes mecanismos de acción, entre los que se puede citar:

- a.- Proteínas modificadoras de la respuesta inmunológica, con efecto antiviral anti proliferativo: Interferón pegilado alfa-2a y -2b.

b.- Inductores de la producción de interferones (a e b) por los fibroblastos del huésped y por la activación de la proteína quinasa R (PKR): Nitazoxanida.

c.- Medicamentos que aumentan el pH endosómico inhibiendo la fusión virus / célula, así como al interferir con la glucosilación de los receptores celulares: Cloroquina.

d.- Trasfusión de plasma de personas infectadas convalecientes para aumentar las defensas inmunes del receptor.

e.- Producción de anticuerpos específicos contra el virus.

Dentro de todos los grupos de medicamentos mencionados el Remdesivir y Cloroquina, bloquean la infección viral a una concentración baja y son altamente efectivos en el control de la infección in vitro de SARS-CoV-2 en estudios preliminares.

En febrero de 2020 EUA y China dieron a conocer que iniciaron varios estudios en fase 3, con Remdesivir, un fármaco antiviral prometedor contra esta infección.

Bibliografía

1. Ai, T., Yang, Z., Hou, H., Zhan, C., Chen, C., Lv, W., Tao, Q., Sun, Z., & Xia, L. (2020). Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases. *Radiology*, 200642. <https://doi.org/10.1148/radiol.20200642>
2. *Antiviral Drug, Plasma Transfusions Show Promise in Treating Coronavirus* | Health News | US News. ([s.d.]). Recuperado 12 de marzo de 2020, de <https://www.usnews.com/news/health-news/articles/2020-02-14/antiviral-drug-plasma-transfusions-show-promise-in-treating-coronavirus>
3. Bai, Y., Yao, L., Wei, T., Tian, F., Jin, D.-Y., Chen, L., & Wang, M. (2020). Presumed Asymptomatic Carrier Transmission of COVID-19. *JAMA*. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2565>
4. Cai, G. (2020). *Tobacco-Use Disparity in Gene Expression of ACE2, the Receptor of 2019-nCov* [Preprint]. LIFE SCIENCES. <https://doi.org/10.20944/preprints202002.0051.v1>
5. *Confusion mounts over China's counting methods as coronavirus numbers swing wildly—The Washington Post*. ([s.d.]). Recuperado 12 de marzo de 2020, de <https://www.washingtonpost.com/world/2020/02/20/confusion-mounts-over-chinas-counting-methods-coronavirus-numbers-swing-wildly/>
6. *Coronavirus Lurking in Feces May Reveal Hidden Risk of Spread*. ([s.d.]). MSN. Recuperado 12 de marzo de 2020, de <https://www.msn.com/en-us/Health/medical/coronavirus-lurking-in-feces-may-reveal-hidden-risk-of-spread/ar-BBZxuIv>
7. *Coronavirus treatment trial has started from University of Nebraska Medical Center: NIH* | Fortune. ([s.d.]). Recuperado 12 de marzo de 2020, de <https://fortune.com/2020/02/25/coronavirus-treatment-us-trial-covid-19/>
8. *Drugmaker Moderna Delivers First Experimental Coronavirus Vaccine for Human Testing—WSJ*. ([s.d.]). Recuperado 12 de marzo de 2020, de <https://www.wsj.com/articles/drugmaker-moderna-delivers-first-coronavirus-vaccine-for-human-testing-11582579099>
9. Feb 17, L. S. | N. E. | C. N. |, & 2020. ([s.d.]). *More outbreak details emerge as COVID-19 cases top 70,000*. CIDRAP. Recuperado 12 de marzo de 2020, de <http://www.cidrap.umn.edu/news-perspective/2020/02/more-outbreak-details-emerge-covid-19-cases-top-70000>
10. Ge, X.-Y., Li, J.-L., Yang, X.-L., Chmura, A. A., Zhu, G., Epstein, J. H., Mazet, J. K., Hu, B., Zhang, W., Peng, C., Zhang, Y.-J., Luo, C.-M., Tan, B., Wang, N., Zhu, Y., Cramer, G., Zhang, S.-Y., Wang, L.-F., Daszak, P., & Shi, Z.-L. (2013). Isolation and characterization of a bat SARS-like coronavirus that uses the ACE2 receptor. *Nature*, 503(7477), 535–538. <https://doi.org/10.1038/nature12711>
11. Guan, W., Ni, Z., Hu, Y., Liang, W., Ou, C., He, J., Liu, L., Shan, H., Lei, C., Hui, D. S. C., Du, B., Li, L., Zeng, G., Yuen, K.-Y., Chen, R., Tang, C., Wang, T., Chen, P., Xiang, J., ... Zhong, N. (2020a). Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *New England Journal of Medicine*, NEJMoa2002032. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>
12. Guo, L., Wei, D., Zhang, X., Wu, Y., Li, Q., Zhou, M., & Qu, J. (2019). Clinical Features Predicting Mortality Risk in Patients With Viral Pneumonia: The MuLBSTA Score. *Frontiers in Microbiology*, 10, 2752. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.02752>
13. Higgins-Dunn, B. L. J., Noah. (2020, marzo 3). *WHO says coronavirus death rate is 3.4% globally, higher than previously thought*. CNBC. <https://www.cnbc.com/2020/03/03/who-says-coronavirus-death-rate-is-3point4percent-globally-higher-than-previously-thought.html>
14. Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., Zhang, L., Fan, G., Xu, J., Gu, X., Cheng, Z., Yu, T., Xia, J., Wei, Y., Wu, W., Xie, X., Yin, W., Li, H., Liu, M., ... Cao, B. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*, 395(10223), 497–506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
15. *In The Fight Against COVID-19, Labs Look To Create Coronavirus Antibodies*. ([s.d.]). NPR.Org. Recuperado 12 de marzo de 2020, de <https://www.npr.org/2020/02/18/807117974/in-the-fight-against-covid-19-labs-look-to-create-coronavirus-antibodies>
16. Kampf, G., Todt, D., Pfaender, S., & Steinmann, E. (2020). Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agents. *Journal of Hospital Infection*, 104(3), 246–251. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2020.01.022>

17. KupferschmidtFeb. 3, K., 2020, & Pm, 5:30. (2020, fevereiro 3). *Study claiming new coronavirus can be transmitted by people without symptoms was flawed*. Science | AAAS. <https://www.sciencemag.org/news/2020/02/paper-non-symptomatic-patient-transmitting-coronavirus-wrong>
18. Li, G., & De Clercq, E. (2020). Therapeutic options for the 2019 novel coronavirus (2019-nCoV). *Nature Reviews Drug Discovery*, 19(3), 149–150. <https://doi.org/10.1038/d41573-020-00016-0>
19. Rothe, C., Schunk, M., Sothmann, P., Bretzel, G., Froeschl, G., Wallrauch, C., Zimmer, T., Thiel, V., Janke, C., Guggemos, W., Seilmaier, M., Drosten, C., Vollmar, P., Zwirgmaier, K., Zange, S., Wölfel, R., & Hoelscher, M. (2020). Transmission of 2019-nCoV Infection from an Asymptomatic Contact in Germany. *New England Journal of Medicine*, 382(10), 970–971. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2001468>
20. Tang, X., Wu, C., Li, X., Song, Y., Yao, X., Wu, X., Duan, Y., Zhang, H., Wang, Y., Qian, Z., Cui, J., & Lu, J. (2020). On the origin and continuing evolution of SARS-CoV-2. *National Science Review*, nwa036. <https://doi.org/10.1093/nsr/nwaa036>
21. *The Proximal Origin of SARS-CoV-2*. (2020, fevereiro 16). Virological. <http://virological.org/t/the-proximal-origin-of-sars-cov-2/398>
22. *Troll Watch: Misinformation Around The Coronavirus*. ([s.d.]). NPR.Org. Recuperado 12 de março de 2020, de <https://www.npr.org/2020/02/15/806365997/troll-watch-misinformation-around-the-coronavirus>
23. *Updated COVID-19 statistics and analysis | Nucleus Wealth*. ([s.d.]). Recuperado 12 de março de 2020, de <https://nucleuswealth.com/articles/updated-coronavirus-statistics-cases-deaths-mortality-rate/>
24. Wang, D., Hu, B., Hu, C., Zhu, F., Liu, X., Zhang, J., Wang, B., Xiang, H., Cheng, Z., Xiong, Y., Zhao, Y., Li, Y., Wang, X., & Peng, Z. (2020). Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>
25. Wang, M., Cao, R., Zhang, L., Yang, X., Liu, J., Xu, M., Shi, Z., Hu, Z., Zhong, W., & Xiao, G. (2020). Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Research*, 30(3), 269–271. <https://doi.org/10.1038/s41422-020-0282-0>
26. Wu, Z., & McGoogan, J. M. (2020). Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>
27. Zhao, S., Lin, Q., Ran, J., Musa, S. S., Yang, G., Wang, W., Lou, Y., Gao, D., Yang, L., He, D., & Wang, M. H. (2020). 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. *International Journal of Infectious Diseases*, 92, 214–217. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.01.050>
28. Zhao, Y., Zhao, Z., Wang, Y., Zhou, Y., Ma, Y., & Zuo, W. (2020). *Single-cell RNA expression profiling of ACE2, the putative receptor of Wuhan 2019-nCov* [Preprint]. Bioinformatics. <https://doi.org/10.1101/2020.01.26.919985>
29. Zou, L., Ruan, F., Huang, M., Liang, L., Huang, H., Hong, Z., Yu, J., Kang, M., Song, Y., Xia, J., Guo, Q., Song, T., He, J., Yen, H.-L., Peiris, M., & Wu, J. (2020). SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients. *New England Journal of Medicine*, NEJMc2001737. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2001737>