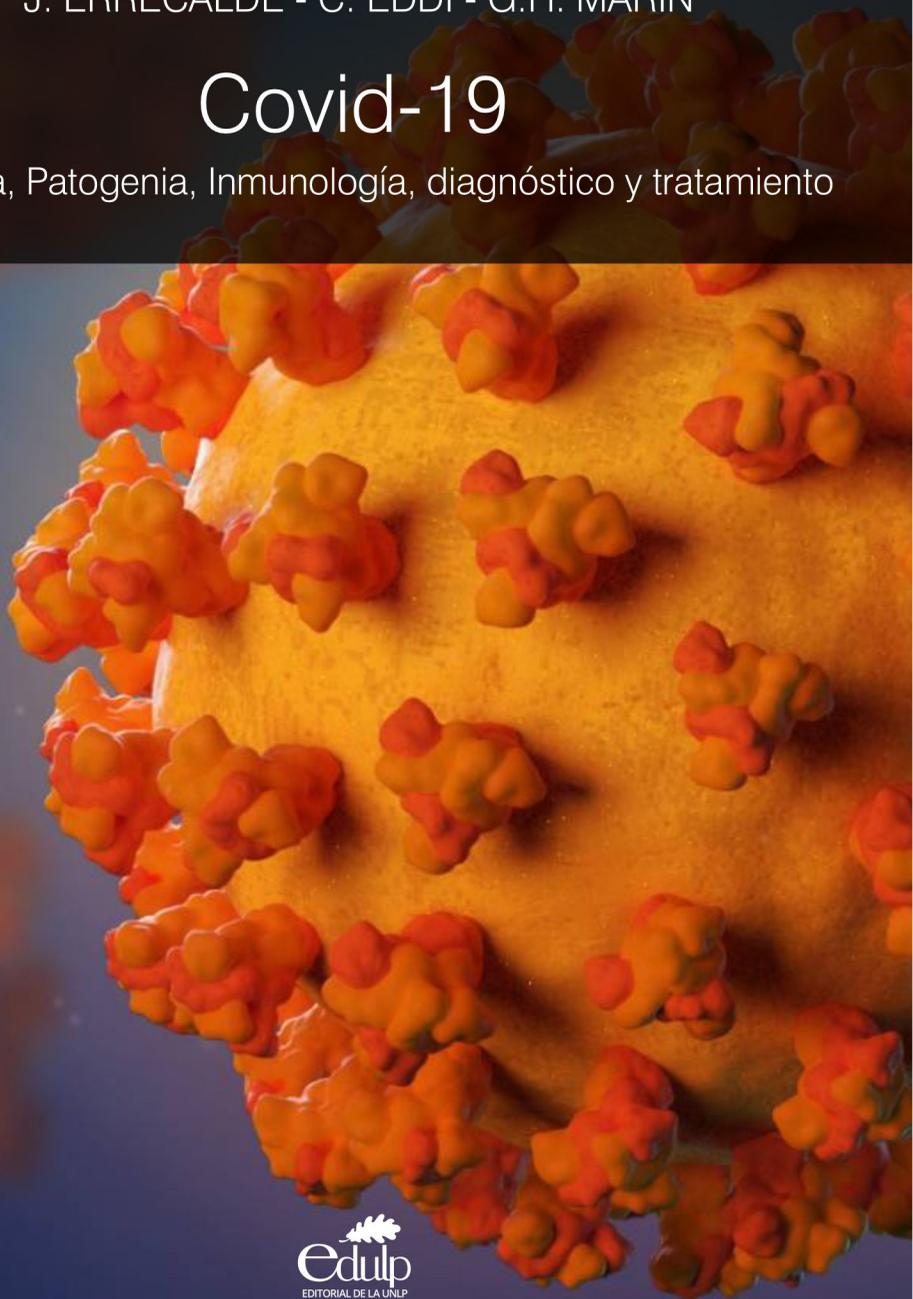


J. ERRECALDE - C. EDDI - G.H. MARIN

Covid-19

Etiología, Patogenia, Inmunología, diagnóstico y tratamiento



COVID-19

COVID-19
Etiología, Patogenia, Inmunología,
Diagnóstico y Tratamiento

JORGE ERRECALDE - CARLOS EDDI
GUSTAVO H. MARIN



Errecalde, Jorge O.

COVID-19 : etiología, patogenia, inmunología, Diagnóstico y Tratamiento / Jorge O. Errecalde ; Carlos S. Eddi ; Gustavo H. Marin. - 1a ed. - La Plata : EDULP, 2020.
Libro digital, PDF

Archivo Digital: descarga y online

ISBN 978-987-8348-68-1

1. Medicina. I. Eddi, Carlos S. II. Marin, Gustavo H. III. Título.

CDD 614.4

COVID-19 Etiología, Patogenia, Inmunología, Diagnóstico y Tratamiento

JORGE ERRECALDE - CARLOS EDDI - GUSTAVO H. MARIN



EDITORIAL DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL DE LA PLATA (EDULP)

48 N° 551-599 4° Piso/ La Plata B1900AMX / Buenos Aires, Argentina

+54 221 644-7150

edulp.editorial@gmail.com

www.editorial.unlp.edu.ar

Edulp integra la Red de Editoriales de las Universidades Nacionales (REUN)

ISBN 978-987-8348-68-1

Queda hecho el depósito que marca la Ley 11.723

© 2020 - Edulp

Impreso en Argentina

Índice

Introducción	7
Agente etiológico	14
Epidemiología	19
Distribución geográfica Fuentes de infección	
Ruta de transmisión	
Población susceptible – Factores de riesgo Origen zoonótico	
Viabilidad en el medio ambiente Viabilidad en aguas potables	
y residuales Viabilidad en alimentos	
Incidencia climática en la difusión del SARS-CoV-2	
Síntomas	33
Patogenia	37
La respuesta inmune en COVID-19	42
Inmunidad innata	
Inmunidad de células T	
Inmunidad de células B	
Evaluación, definición de caso y diagnóstico	55
Muestras que se deben obtener	
Diagnóstico de laboratorio de SARS-CoV-2	
Interpretación de resultados en caso sintomático COVID-19	
Interpretación de resultados en un contacto de un caso	
de COVID-19	
Interpretación de resultados en individuos asintomáticos	

Recomendaciones generales de las pruebas diagnósticas.....	65
Prácticas de bioseguridad en el laboratorio	67
Tratamiento.....	69
Opciones terapéuticas farmacológicas	73
Reflexiones finales.....	88
Referencias	90
Los autores.....	111

INTRODUCCIÓN

La humanidad, desde ya hace mucho tiempo, vive en peligro. En 1945 un grupo de investigadores que trabajaban en el Proyecto Manhattan para el desarrollo de armas nucleares en la Universidad de Chicago, comenzó a publicar el Boletín de los Científicos Atómicos, una revista cuya misión, vigente aún en la actualidad, es la de alertar a todo el mundo sobre los peligros de la energía nuclear y otras armas de destrucción masiva.

El peligro de la amenaza nuclear, a la que se suman otros factores que impactan sobre la especie humana, se representó con un reloj, denominado Reloj del Apocalipsis, cuyas agujas se acercaban a la medianoche, o bien a la hora del juicio final. El Reloj ha ido variando su hora a lo largo de los años, acercándose o alejándose de la medianoche según las circunstancias. El planeta ha estado a 17 minutos del fin, en 1991 tras la firma de los tratados de reducción de armamento entre la Unión Soviética y EE. UU., para acercarse a los siete minutos para medianoche en 1962, por la crisis de los misiles en Cuba.

El 25 de enero de 2018 se realizó un nuevo ajuste al reloj, llegando a las 23:58, es decir, a dos minutos de la medianoche (o el fin de la humanidad). Los responsables de ajustar las manecillas tomaron la decisión de ajustar el reloj, luego de analizar el entorno y los riesgos de las armas nucleares y muy particularmente, del cambio climático y como consecuencia, el calentamiento global.

En 2020 se movieron las agujas de este reloj a cien segundos de la medianoche, anunciando que el fin del mundo que conocemos se encuentra más cerca que nunca. Es la primera vez en la historia que el Reloj de la Apocalipsis se configura dentro de la marca de los dos minutos.

A la amenaza de la guerra nuclear y el cambio climático, se le ha agregado una tercera amenaza, la aparición del virus que origina la pandemia de COVID-19.

El 31 de diciembre de 2019, el gobierno de la República Popular China, informó a la Organización Mundial de la Salud, que en la ciudad de Wuhan en la que habitan aproximadamente doce millones de personas, se produjeron súbitamente, 27 casos de neumonías de etiología, hasta ese momento, desconocida (Kenneth McIntosh, 2020). Las mismas se relacionaron a la potencial exposición de las personas, en un mercado de mariscos, pescados y animales vivos. Siete de los pacientes desarrollaron enfermedad grave (Qun Li, Xuhua Guan, et.al., 2020). La primera intervención médica, estuvo a cargo de hospitales locales utilizando un mecanismo de vigilancia epidemiológica para “neumonía de etiología desconocida”, que se había establecido en China a partir del 2003, debido al brote de síndrome respiratorio agudo severo (SARS). El protocolo tiene el objetivo de permitir la identificación oportuna de nuevos patógenos como es el caso del nuevo virus, SARS-CoV-2.

En los días siguientes se fueron identificando infecciones en otras ciudades chinas y en más de una docena de países de todo el mundo.

Meses después de iniciada la pandemia, a partir de los casos en Wuhan, en el hospital de Bobigny, norte de París, Francia, se decidió

llevar a cabo un estudio retrospectivo en las muestras de pacientes que habían sido hospitalizados por enfermedades gripales, con sintomatología clínica semejante a COVID-19. El estudio permitió comprobar que en un paciente que el 2 de diciembre de 2019, presentaba hemoptisis, sin diagnóstico etiológico en la muestra respiratoria almacenada en su momento, se confirmó el diagnóstico de COVID-19. El paciente de 42 años, nacido en Argelia, vivía en Francia, desde hacía ya mucho tiempo. Trabajaba en una pescadería y su último viaje al exterior, había sido para visitar Argelia, en Agosto de 2019.

Por otra parte, el Instituto Superior de Sanidad de Italia, en un estudio retrospectivo en las muestras de aguas residuales de Milán y Turín el 18 de diciembre de 2019 así como en las de Bolonia en 29 de enero de 2020, se detectó ARN del virus SARS-CoV-2. En esas mismas ciudades, también se encontraron muestras positivas en los meses de enero y febrero de 2020. En tanto que las muestras analizadas en octubre y noviembre de 2019, así como todas las muestras de control, fueron negativas (Istituto Superiore di Sanità, CS N°39/2020). Estos datos, permiten inferir que la circulación del virus en Italia se produjo antes de la aparición de los casos clínicos de COVID-19. Por otra parte, confirma los resultados obtenidos del análisis retrospectivo efectuado en el hospital de Bobigny de muestras tomada a fin del mes de diciembre de 2019, y de un trabajo español en el que se detectó ARN de SARS-CoV-2 en muestras de aguas residuales recolectadas a mediados de enero en Barcelona, aproximadamente 40 días antes de la notificación del primer caso autóctono.

Todos estos datos permiten inferir que el virus SARS-CoV-2, estaba presente en Europa, prácticamente al mismo tiempo que en China (Deslandes, A., Berti, V., et al., 2020).

El agente causal de estas neumonías fue posteriormente identificado como un nuevo virus de la familia Coronaviridae. Es de destacar, que los virus de esta familia, son bien conocidos en la práctica médica, ya que frecuentemente circulan provocando en la población humana infecciones respiratorias leves (Corman et al., 2019).

El 11 febrero el Comité Internacional de Taxonomía de Virus (ICTV) definió al nuevo coronavirus como SARS-CoV-2, en tanto que la Organización Mundial de la Salud (OMS) denominó a la enfermedad como COVID-19.

El día 11 de marzo, la OMS declaró la pandemia mundial. Desde el inicio hasta el presente, 20 de junio de 2020, se han confirmado a nivel mundial 213 países y/o territorios afectados, con un total de 8.893.830 pacientes contagiados por el SARS-CoV-2 y 465.933 defunciones.

Durante las últimas dos décadas se habían identificado tres coronavirus zoonóticos como la causa de brotes de enfermedades a gran escala: Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS), Síndrome Respiratorio del Medio Oriente (MERS) y Síndrome de la Diarrea Aguda porcina (SADS). El SARS y el MERS surgieron en 2003 y 2012, respectivamente, y causaron una pandemia mundial que cobró miles de vidas humanas, mientras que el SADS afectó significativamente a la industria porcina en 2017 (Fehr et al., 2017).

El SARS en particular surgió en 2002 en la provincia de Guangdong, China, y su posterior expansión mundial se asoció con 8.096 casos y 774 muertes (Wit de E. et al., 2016). Los denominados murciélagos de herradura chinos, sirven como reservorios naturales para SARS (Li W., et al., 2005).

La transmisión humana fue facilitada por huéspedes intermedios como gatos de civeta y perros mapache, que con frecuencia se venden como alimentos frescos, en mercados de China (Guan et al., 2003).

Mas allá de la alta mortalidad que provocó el coronavirus SARS, la profesora Kathryn Holmes, ex presidenta de la Sociedad Estadounidense de Virología, mencionó en la reunión anual de la Asociación Estadounidense para el Avance de la Ciencia en febrero del 2005 que: “la cepa epidémica del SARS no se había visto en la naturaleza desde junio de 2003”, y por lo tanto, concluía que el SARS esencialmente había desaparecido como una amenaza, (Henderson M. 2005).

Dado que en los tiempos del SARS, así como ocurre en la actualidad con el SARS-CoV-2, no había antivirales específicos o vacunas aprobadas disponibles para combatir el virus, la pandemia de SARS en 2002 y 2003 fue finalmente superada mediante medidas de control convencionales, a saber:

Educación preventiva y publicidad sobre la enfermedad; seguimiento de la fuente de infección; aislamiento compulsivo (cuarentena) y vigilancia de los contactos; utilización de mascarillas protectoras; cierre de escuelas y universidades; intercambio de información epidemiológica en China continental así como con otros países de la región; control de la temperatura corporal a todos los viajeros, tanto en los controles de ingreso como de salida; campañas de limpieza y desinfección urbanas; restricciones de viaje y el aislamiento de los pacientes; desarrollo e implementación de test rápidos de diagnóstico del virus del SARS (Lee Shiu Hung, 2003). En términos generales, las medidas mencionadas, son prácticamente las mismas que se han implementado en la actualidad, con la pandemia de SARS-CoV-2.

Desde los primeros informes de casos de Wuhan, se han reportado más de 80.000 contagios y 4500 defunciones debidas al SARS-CoV-2 en China. La mayoría de los contagiados fueron señalados en la Provincia de Hubei, así como en las provincias circundantes, aunque esos datos son cuestionados desde diferentes fuentes.

Una misión conjunta de investigación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y China estimó que la epidemia en ese país, alcanzó su punto máximo entre finales de enero y principios de febrero de 2020, y la tasa de nuevos casos disminuyó sustancialmente a principios de marzo (Qun Li, M., Xuhua Guan, Peng Wu, Xiaoye Wang, et al., 2020)

Sin embargo, en tanto la epidemia disminuía en China, comenzaron a reportarse casos en todos los continentes, excepto en la Antártida, y han aumentado y siguen aumentando constantemente en todo el mundo.

Comenzaron a plantearse distintas versiones sobre el origen de este virus. En las redes sociales, se discutió largamente si el SARS-CoV-2, provenía de un desarrollo en laboratorio o bien que este nuevo virus había surgido del mismo modo que otros anteriormente, teniendo un origen zoonótico y pasando de los animales a los seres humanos.

Grupos de virología de las Universidades de Tulane, Columbia, New Orleans, California así como la de Universidad de Edimburgo, descartaron absolutamente las teorías conspirativas considerando que el SARS-CoV-2 no es un desarrollo de laboratorio ni un virus deliberadamente manipulado (Andersen, K.G., Rambaut, A., Lipkin, W.I., Edward C. Holmes, 2020)

Otro interrogante sin resolver aún es la frecuencia de mutación del agente; y además por qué este nuevo virus SARS-CoV-2, tiene la capacidad de transmitirse durante el período de incubación, antes de que la persona desarrolle síntomas detectables.

Otra incógnita en este tema radica en la selectividad del virus por infectar más a los hombres que a las mujeres. Lo mismo nos podemos preguntar sobre por qué personas jóvenes, sanas y sin factores de riesgo asociado a patologías preexistentes, pueden cursar la infección de SARS-CoV-2, de forma asintomática, leve, grave o mortal.

Tampoco está claro por qué, en general, los niños no llegan a cursar la enfermedad en formas graves. Y en particular, debería esclarecerse si los enfermos recuperados, algunos de ellos, o aún personas que no han padecido la enfermedad, pueden llegar a actuar como portadores sanos del virus y tener capacidad de contagio. Por otro lado, hay dudas sobre los mecanismos defensivos de pacientes curados, especialmente si son capaces de generar una respuesta inmune sólida a una eventual reinfección y en caso de desarrollar inmunidad, la duración de la misma.

La evolución de los acontecimientos y el esfuerzo conjunto de la comunidad científica internacional, hace que se produzca diariamente gran cantidad de información sobre este nuevo virus, la cual se va

modificando a lo largo del tiempo de acuerdo con la aparición de nuevas evidencias.

El presente documento tiene por objetivo hacer un resumen analítico de la evidencia científica disponible en torno al agente etiológico, epidemiología, vía de transmisión, características clínicas y alternativas de tratamiento y prevención del SARS-CoV-2.

AGENTE ETIOLÓGICO

La secuenciación del genoma completo y el análisis filogenético indicaron que el coronavirus que causa COVID-19 es un β coronavirus formado por un genoma de ácido ribonucleico (ARN), asociado a proteínas y rodeado de una envoltura similar a las membranas celulares. Pertenece al mismo subgénero que el virus del síndrome respiratorio agudo severo (SARS) (así como varios coronavirus de murciélago), pero con claras diferencias, por lo cual se considera que no tienen un antecesor necesariamente común (Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al., 2020).

El virus del síndrome respiratorio del Medio Oriente (MERS), que también es un β coronavirus, tendría una relación más lejana con el SARS-CoV-2 (Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. 2020; Lu R, Zhao X, Li J, et al., 2020).

La similitud de secuencia de ARN más cercana, sería a dos coronavirus de murciélagos, y parece probable que los murciélagos sean la fuente primaria. Sin embargo, se desconoce aún si el virus SARS-CoV-2 se transmite directamente desde los murciélagos o mediante

algún otro mecanismo, que eventualmente pudiera ser, por ejemplo, a través de un huésped intermediario (Perlman S., 2020). En este sentido, un grupo de científicos chinos y australianos, identificaron a los pangolines como posibles huéspedes intermediarios para el nuevo virus humano SARS-CoV-2. Los autores solicitaron, que estos animales sean retirados de los mercados húmedos en el sudeste asiático, para evitar la potencial transmisión zoonótica a los humanos (Lam, T.T., Shum, M.H., Zhu, H. et al., 2020).

El virus está encapsulado en forma esférica u ovoide con un diámetro de aproximadamente 60 a 140 nm. La estructura de la región de unión al receptor celular, es muy similar a la del SARS, y se ha demostrado que el virus usa el mismo receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2), para ingresar a las células (Zhou P. et al., 2020). En particular, el modelo de homología reveló que el SARS-CoV-2, a pesar de la variación de aminoácidos en algunos residuos claves, tiene una estructura de dominio de unión al receptor similar a la del SARS (Lu R., Zhao X., Li J., et al., 2020).

El SARS-COV-2 está compuesto esencialmente por cuatro proteínas, la proteína N, estructural, que está asociada al ARN del virus formando el nucleocápside; la proteína M, que forma la membrana; la proteína E, que forma la envoltura y la proteína S, que corresponde a las espigas que forman la corona viral. Esas proteínas S, son las que se fijan a los receptores ECA2. La identificación y el estudio de las proteínas de este patógeno son de fundamental importancia para el conocimiento del mecanismo viral y el desarrollo de estrategias para combatirlo.

En forma extremadamente simple, el virus se internaliza en la célula luego de unirse al receptor ECA2. Una vez en el citoplasma comienza a reproducir su propio genoma y sus proteínas estructurales y funcionales por medio de la maquinaria celular. Sus componentes son ensamblados en el retículo endoplásmico y aparato de Golgi y salen de la célula por exocitosis rodeados por una porción de la membrana plasmática celular. Algunas de las proteínas virales migran al

núcleo celular, al que penetran vehiculizadas por importinas, (que son responsables de seleccionar qué moléculas han de cruzar a través de los poros nucleares) con la función de interferir en los mecanismos defensivos.

El Grupo de Estudio de Coronavirus del Comité Internacional de Taxonomía de Virus ha propuesto que este nuevo virus se denomine SARS-CoV-2 del síndrome respiratorio agudo severo, COVID19 (Gorbalenya A.E., Baker S.C., Baric R.S., et al., 2020).

En un análisis filogenético de 103 cepas de SARS-CoV-2 de China, se identificaron dos tipos diferentes de SARS-CoV-2, a saber, tipo L, que representa el 70 por ciento de las cepas y tipo S, que representa el 30 por ciento. El tipo L predominó durante los primeros días de la epidemia en China, pero representó una menor proporción de cepas fuera de Wuhan. Hasta el presente, las implicancias clínicas de estos hallazgos son inciertas. (Tang X., Wu C., Li X., et al. 2020).

Los conocimientos sobre las características bioquímicas del SARS-CoV-2, derivan principalmente de estudios previos sobre SARS y MERS.

SARS-CoV-2, es un virus frágil a la luz ultravioleta y al calor (56° C durante 30 minutos). También se puede inactivar con disolventes liposolubles, como éter, etanol al 75% (p / v), o desinfectantes que contengan cloro y cloroformo (G. Kampf, D. Todt, S. Pfaender, E. Steinmann).

Posibilidades de mutación

En lo que se refiere a la mutación del SARS-CoV-2, desde su hallazgo en Wuhan, se observó que el virus, había mutado en al menos 30 variantes genéticas diferentes, las cuales, en un comienzo, fueron las que difundieron a diferentes partes del mundo. La información, proviene del equipo de investigadores chinos, encabezado por la profesora Li Lanjuan de la Universidad de Zhejiang en China. La mu-

tación de SARS-CoV-2, no era inesperada, dado que se trata de un virus ARN, al igual que los virus que causan Sarampión e Influenza que son más propensos a cambios y mutación en comparación a los virus ADN.

A medida que el SARS-CoV-2 se propaga por todo el mundo, existen posibilidades de que el virus mute a una variante atenuada, o en el peor de los casos, a una variante más patógena y por lo tanto se convierta en una amenaza más importante para la humanidad.

Algunas de las mutaciones identificadas, aumentaron la capacidad de propagación del virus, mientras que otras aumentaron la capacidad de invadir las células. Los datos del análisis del genoma, permitieron conocer que las mutaciones más patógenas se observaron en las cepas que se propagaron en Europa y Nueva York; no obstante, también fueron identificadas cepas atenuadas en algunas partes de los Estados Unidos, como el estado de Washington.

El pasado 14 de enero, China había sido el primer país en conocer el genoma del SARS-COV-2 que circulaba en su territorio. Desde entonces, se calcula que el virus ya habría mutado más de cien veces a lo largo de todos los países afectados. Tan pronto se disponga de más información al respecto, se podrá determinar qué asociación tienen las mutaciones con el efecto patogénico del virus en los pacientes, el nivel de mortalidad de cada cepa, la gravedad con que cada una de ellas contagia, la sintomatología y los modos de transmisión.

Obviamente, la mutación de SARS-CoV-2, es una de las dificultades no solo en la eventualidad de la aparición de una cepa más patógena, sino también para la formulación de una vacuna efectiva.

En Argentina, el ANLIS, Malbrán, logró secuenciar los genomas completos del virus de tres pacientes argentinos. Uno de los pacientes provenía de Estados Unidos, otro de Europa y un tercero de Asia. El coronavirus que circula en Argentina no es el mismo que comenzó a circular en diciembre del año pasado en la ciudad de Wuhan, China. (<https://www.cofaer.org.ar/mvc/5/index.php?action=Noticia:::main&id=4898>).

Desde aquel momento hasta hoy, el SARS-COV-2 no cesó de mutar en el marco de su propagación mundial. El conocimiento de las cepas virales en cada región, permitiría producir anualmente vacunas representativas con las cepas circulantes para cada región, como se efectúa con la vacuna contra el virus de la Influenza.

Distribución geográfica:

La pandemia de virus SARS-CoV-2, se ha extendido a 213 países y territorios, afectando todos los continentes, a excepción de la región Antártica. Hasta el presente los contagios y los fallecimientos siguen aumentando en forma continua en todo el mundo, sin que desaparezca por completo su presencia, y con nuevos rebrotes en países donde el problema ya se creía controlado.

Fuentes de infección:

La comprensión del modo de transmisión es aún incompleta. La investigación epidemiológica en Wuhan al comienzo del brote, identificó una asociación inicial de los pacientes que habían trabajado o visitado un mercado de mariscos que vendía animales vivos, que pos-

teriormente se cerró por desinfección (World Health Organization. Novel coronavirus situation report -2. January 22, 2020).

Sin embargo, a medida que avanzó el brote, la propagación de persona a persona se convirtió en el principal modo de transmisión. Los pacientes infectados tanto asintomáticos como con síntomas, son considerados actualmente la principal fuente de infección.

Ruta de transmisión:

El virus SARS-CoV-2, se transmite mediante gotas del tracto respiratorio y el contacto cercano, similarmente a lo que ocurre con el virus de la influenza. La transmisión aérea es potencialmente posible, cuando las personas son expuestas a una alta concentración de virus, en un ambiente cerrado y por un período de tiempo prolongado. La transmisión por gotas conteniendo el virus en las secreciones respiratorias se produce cuando una persona infectada tose, estornuda o conversa con otra persona a una corta distancia. De esta forma la persona infectada contagia a la otra.

Por otra parte, el SARS-CoV-2, también fue aislado de heces (Tang A., Tong Z.D., Wang H.L., et al.,2020; Wang W., Xu Y., Gao R., et al.), sangre (Chen W, Lan Y, Yuan X, et al., 2020.) y orina (Doremalen van N, Bushmaker T, Morris D.H., et al.,2020). En lo que se refiere a la contaminación fecal, según un informe preliminar de la OMS y China, la transmisión fecal-oral no parecía ser un factor significativo en la propagación de la infección (Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus, 2020).

No obstante, como fuera mencionado anteriormente, dado los aislamientos del ARN de SARS-CoV-2 en aguas residuales, en Italia, España, como en EEUU, en la actualidad la contaminación fecal/oral no puede ser descartada. Esto también fue evidenciado a través de procesos bioinformáticos (Wang J., Zhao S., Liu M. et al., 2020). El ARN del SARS-CoV-2 se ha detectado consistentemente

en el tejido gastrointestinal de pacientes con COVID-19 (Xiao F, Tang M., et al., 2020).

Además, se detectó SARS-CoV-2 en las lágrimas y las secreciones conjuntivales de pacientes con COVID-19 (Xia J., Tong J., Liu M., et al., 2020).

Un estudio retrospectivo de nueve mujeres embarazadas con COVID-19 indicó que la posibilidad de transmisión vertical intrauterina entre madres y bebés durante el embarazo tardío fue excluida temporalmente (Chen H., Guo J., et al., 2020). Sin embargo, los datos disponibles son insuficientes.

En este sentido, dada la supervivencia del virus en el medio ambiente, en papel, tela, plástico o elementos metálicos, la infección también se puede producir cuando una persona toca una superficie infectada y luego toca sus ojos, nariz o boca.

El contagio por gotas conteniendo el virus, al ser eliminadas por el paciente infectado, potencialmente podría alcanzar hasta dos metros, y por lo general, no permanecerían en el aire, si bien se ha observado en un estudio que el SARS-CoV-2 permaneció viable en aerosoles generados experimentalmente, durante al menos tres horas. La relevancia de esto para la epidemiología de COVID-19 y sus implicaciones clínicas, no están claras (Doremalen van N, Bushmaker T, Morris DH, et al.2020a), si bien deberían ser cuidadosamente consideradas. Dada la incertidumbre actual con respecto a los mecanismos de transmisión, se recomienda particular atención a la potencial infección aerógena, en situaciones tales como las aglomeraciones de todo tipo, en los medios de transporte, cines, supermercados, fábricas, escuelas, etcétera.

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0195670115003679>

Población susceptible

Independientemente, de las contaminaciones mencionadas mediante material inerte u orgánico y el potencial origen zoonótico, la ruta predominante de transmisión de la enfermedad COVID-19, es de humano a humano. La transmisión de persona a persona se ha descrito tanto en entornos familiares, comunitarios, como también hospitalarios (Kampf, G., Todt, D., Pfaender, S., Steinmann, E., 2020). Por lo expuesto en los datos epidemiológicos aportados, se considera que toda la población es potencialmente susceptible al virus.

Factores de riesgo

La enfermedad grave puede ocurrir en personas sanas de cualquier edad, pero ocurre predominantemente en adultos de edad avanzada (>65 años) y/o comorbilidades subyacentes.

Las comorbilidades que se asocian con enfermedad grave y mortalidad, incluyen (Wang W., Tang J., Wei F., 2020):

- Enfermedades cardiovasculares
- Diabetes mellitus
- Hipertensión arterial
- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
- Asma
- Cáncer
- Enfermedad renal crónica
- Inmunodeficiencias
- Obesidad severa
- Enfermedades hepáticas
- Demencia

En cuanto al grupo sanguíneo de los pacientes infectados con SARS-CoV-2, se observó que el grupo A, en relación al O, presenta un mayor riesgo tanto a la infección, como a la gravedad de la enfermedad y la muerte. Por lo que se considera que el tipo de sangre AB0, es un biomarcador para susceptibilidad diferencial en la enfermedad COVID-19 (Karlsen T, et al., 2020). Estos hallazgos son consistentes con similares patrones de riesgo, de grupos sanguíneos AB0 en el caso de otras infecciones por coronavirus como fue observado en Hong Kong, durante la epidemia del SARS (Cheng et al. 2003).

COVID 19 en los menores de edad:

Los niños sufren en general, la enfermedad de forma leve. La incidencia mayor se encuentra en los menores de 5 a 6 años que muy circunstancialmente pueden requerir atención intensiva, pero sin riesgo de muerte y recuperándose rápidamente. En lactantes y menores de un año se da el menor porcentaje de casos. La explicación de la menor tasa de infección por SARS-CoV-2 en menores, radica en la menor cantidad de receptores a nivel de las células pulmonares. Debido a la inmadurez del sistema inmune propio del desarrollo infantil, las células blancas del virus no tienen demasiados receptores que permitan el ingreso. En la zona alveolar encontramos neumocitos I y neumocitos II, los neumocitos I son células menos abundantes en los alvéolos, aunque por tamaño y morfología ocupan la mayor parte de la superficie alveolar. Su función está estrechamente relacionada con el intercambio gaseoso. Los neumocitos II por su parte, son células de menor tamaño y su función primordial es la producción de surfactante. Cuando hay lesión de neumocitos tipo I, son los neumocitos tipo II los que se diferencian en células de tipo I. Los neumocitos II son los portadores de los receptores ECA2 y esos neumocitos son menos abundantes en niños que en adultos, por lo tanto, el virus tiene menos posibilidades de penetrar. En el 75 % de los casos

pediátricos el contagio viene de un adulto, generalmente los padres o cuidadores. La evolución de los mismos es significativamente favorable (Dra. Angela de Gentile, Hospital de Niños, Ricardo Gutiérrez, comunicación personal, Junio 1, 2020).

Latencia viral

Por lo general, una infección vírica latente no causa síntomas observables y puede durar un tiempo, antes de convertirse en infección activa y con síntomas. Zhong y col., 2020, publicaron que, según las características clínicas de 1099 pacientes infectados con SARS-CoV-2, el período de incubación promedio fue de 3 días (rango 0-24 días), y, en los casos letales, el tiempo promedio desde el inicio de los síntomas hasta la muerte fue de 14 días (Chen W., Lan Y., Yuan X., et al., 2020; Wang W., Tang J., Wei F., 2020). Para la infección por SARS, observaron que la latencia media (virus se encuentra en el cuerpo, pero en estado de reposo sin multiplicarse, latente) fue de 4 días, el intervalo promedio desde el inicio de los síntomas hasta el ingreso hospitalario fue de 3,8 días, y el intervalo promedio desde el ingreso hospitalario hasta la muerte fue de 17,4 días (Lessler J., Reich N.G., et al., 2020). La mediana de latencia de la infección por MERS fue de 7 días (Cho S.Y., Kang J.M., et. al., 2020).

El período medio de incubación para COVID-19 es más corto que el de SARS y MERS. Sin embargo, la latencia máxima de SARS-CoV-2 actualmente observada es de hasta 24 días, lo que puede aumentar el riesgo de transmisión del virus. Además, las personas de edad ≥ 70 años tuvieron un intervalo medio más corto (11.5 días) desde el inicio de los síntomas hasta la muerte en comparación con pacientes de < 70 años (20 días), lo que demuestra que la progresión de la enfermedad es más rápida en las personas de edad avanzada en comparación con las personas más jóvenes (Wang W., Tang J., Wei F.,

2020), siempre teniendo en cuenta la elevada posibilidad de presencia de enfermedades intercurrentes en esta población en particular.

Por lo expuesto, se debe prestar particular atención a las personas mayores que, sin duda, constituyen la población más vulnerable al virus (Lisheng Wang, Yiru Wang, Dawei y Qingquan Liu, 2020).

Es de destacar, que SARS-CoV-2 se ha podido diseminar rápidamente en el mundo generando una pandemia, entre otras causas, porque el período de incubación es lo suficientemente largo, como para que una persona pueda interactuar con un gran número de contactos e incluso pueda haber cambiado de continente, antes de evidenciar sintomatología.

Los criterios epidemiológicos para el diagnóstico del COVID-19 actualizados por el CDC de EEUU (Centro de Control y Prevención de Enfermedades) son:

- Viaje (incluyendo el paso por un aeropuerto), a un área con sospecha o confirmación de transmisión local actual o pasada en los 10 días previos al inicio de los síntomas. El listado de las regiones afectadas se actualiza diariamente en la página: <https://www.worldometers.info/coronavirus/#countries>
- Contacto estrecho, en los 10 días previos a la aparición de los síntomas, con una persona con sospecha o confirmación de COVID-19.

Origen zoonótico:

La evidencia actual sugiere que el SARS-CoV-2 surgió de una fuente animal. Los datos de la secuencia genética revelan que el SARS-CoV-2 es un pariente cercano de otros CoV que circulan en poblaciones de murciélagos *Rhinolophus* (murciélago herradura). No obstante, estos coronavirus mantienen diferencias en más de 1100 nucleótidos (nt) con el SARS-CoV-2, lo que plantea dudas sobre su origen inmediato y sugiere como posibilidad, la necesidad de

evolución en otro hospedador intermediario (Marta Pérez-Sancho, Víctor Briones Dieste, et. al, (2020)

Sin embargo, hasta la fecha, no hay suficiente evidencia científica para identificar la fuente del SARS-CoV-2 que explique la ruta original de transmisión a los humanos. Se sospecha con alta probabilidad, como se mencionó en la etiología, que pueda haber involucrado a un huésped intermedio que, para algunos investigadores, podría ser el pangolín (Lam, T.T., Shum, M.H., Zhu, H. et al., 2020)

Ahora que las infecciones por SARS-CoV-2 están ampliamente distribuidas en la población humana, existe la posibilidad de que algunos animales se infecten por contacto cercano con humanos infectados. La infección de animales con el virus SARS-CoV-2 puede tener implicaciones para la salud y el bienestar de los animales, para la preservación de la vida silvestre y por supuesto una importancia crítica en salud pública.

Los perros, los gatos domésticos, un tigre (zoológico de New York -otros felinos sintomáticos no fueron testeados-) y visones han dado positivo a SARS-CoV-2, luego de un contacto cercano con humanos infectados con el virus (OIE 2020a).

Estudios teóricos basados en las secuencias y estructura de la enzima convertidora de la angiotensina-2 (ACE2), sugieren que los receptores celulares de algunos animales de compañía y otros animales domésticos podrían, teóricamente, permitir el anclaje de la proteína S de este virus, sugiriendo en algunos casos, la posibilidad de una potencial capacidad de transmisión (Li et al., 2020).

Al presente, se realizan estudios para comprender mejor la susceptibilidad de diferentes especies animales al SARS-CoV-2 y evaluar la dinámica de infección en especies susceptibles. Hasta la fecha, los resultados preliminares de los estudios indican que las aves de corral y los cerdos no serían susceptibles a la infección por SARS-CoV-2 (OIE 2020b).

Los resultados preliminares de los estudios de laboratorio demuestran que, de las especies animales investigadas hasta el presente,

los felinos y en particular los gatos, serían la especie más susceptible. En estudios experimentales, los gatos pudieron transmitir la infección a otros gatos. Los hurones parecen ser susceptibles a la infección, pero parecen estar menos afectados por la enfermedad clínica. En el laboratorio, los hurones también pudieron transmitir la infección a otros hurones y eventualmente, podrían servir como modelo experimental para futuros estudios, en la evaluación de vacunas o medicamentos (OIE 2020a).

Si bien los perros parecerían ser susceptibles a la infección, se verían menos afectados que los hurones o los gatos. Los murciélagos egipcios de la fruta también se infectaron en el laboratorio, pero no mostraron signos de enfermedad. Sin embargo, tendrían la capacidad potencial de transmitir la infección a otros murciélagos.

La propagación actual de COVID-19 es el resultado de la transmisión de humano a humano. Hasta la fecha, no hay evidencia de que los animales de compañía jueguen un papel importante en la propagación de la enfermedad. Sin embargo, dada la ausencia de conocimientos sólidos en este sentido, los pacientes afectados por COVID-19 no debieran estar en contacto con sus mascotas, de modo tal de evitar el contagio a los mismos. Por otra parte, las mascotas pueden llegar a funcionar como vectores virales no infectados, especialmente en el ámbito doméstico, lo que debe hacer extremar las precauciones en hogares en que conviven mascotas con pacientes de COVID-19.

Viabilidad en el medio ambiente:

El SARS-COV-2 es estable durante varias horas o días en aerosoles y en superficies. Según un estudio de científicos de los Institutos Nacionales de Salud (EEUU), CDC, UCLA y la Universidad de Princeton, este virus es detectable en aerosoles hasta tres horas, hasta cuatro horas en cobre, hasta 24 horas en cartón y hasta 48 a 72 horas en

plástico y acero inoxidable, a temperatura de 21 a 23 °C y 40% de humedad relativa (Doremalen, N van et. al., 2020).

En otro estudio se observó que a 22 °C y 60% de humedad, se puede detectar el virus después de 3 horas sobre superficie de papel de imprimir y pañuelo de papel. De 1 a 2 días cuando contamina madera, ropa o vidrio y más de 4 días cuando se ubica sobre acero inoxidable, plástico, billetes de dinero y mascarillas quirúrgicas (Alex W.H. Chin, Julie T. Chu, S. et. al., 2020).

Es posible que las diferencias observadas en la viabilidad en el medio ambiente, puedan deberse a las condiciones particulares que en cada caso fueron evaluadas. Por lo tanto, es importante continuar investigando el tema, de modo tal de que se disponga de datos consistentes, sobre los tiempos de presencia de la contaminación en el medio ambiente.

Es importante tener presente, que en estudios previos en coronavirus humanos endémicos, los virus pueden persistir en superficies inanimadas como metal, vidrio o plástico hasta por 9 días. Sin embargo, la supervivencia de los virus en el ambiente esta significativamente condicionada por la temperatura y la humedad. A temperaturas entre 30° C y 40° C, la supervivencia viral, se reduce (Kampf, G., Todt, D., Pfaender, S., Steinmann. E., 2020). Dadas las diferencias reportadas sobre supervivencia viral en diversas superficies y en diversas condiciones, se deberán considerar los lapsos más prolongados comunicados por motivos precaucionales.

Hasta el presente, no se publicaron datos sobre la transmisibilidad de los coronavirus de las superficies contaminadas a las manos. Sin embargo, se debe tener en cuenta que en el caso del virus de la influenza, un contacto de 5" puede transferir aproximadamente un 32% de la carga viral desde un fomite a las manos (Bean B., Moore B.M., Sterner B., Peterson. et. al, 1982). En el caso del virus de la parainfluenza 3, la transferencia después de un contacto de 5" entre la mano y la superficie contaminada, fue significativamente menor (1.5%) (Ansari S.A., Springthorpe V.S., Sattar S.A., et. al., 1991).

Dada la contagiosidad de la COVID-19, los presentes antecedentes sugieren que las personas pueden adquirir el virus a través del aire y después de tocar objetos contaminados (Doremalen N. van et. al, 2020). Por lo tanto, es de suma importancia mantener una estricta higiene para prevenir esta enfermedad y evitar una mayor propagación en las personas, a niveles familiares, comunitarios y en los entornos de salud, (Kampf, G., Todt, D., Pfaender, S., Steinmann. E., 2020).

La higiene de las manos, es de suma importancia, dado que se puede llevar el virus desde objetos inanimados hacia la cara permitiendo el ingreso al organismo. Existe limitada información, sobre la frecuencia del comportamiento de tocar la cara como un vector potencial para la autoinoculación y transmisión de infecciones respiratorias comunes. En un estudio de observación del comportamiento con estudiantes de medicina de la Universidad de Nueva Gales del Sur, Sydney, Australia se observó que en promedio, cada uno de los 26 estudiantes observados se tocó la cara 23 veces por hora. De todos los toques faciales, el 44% involucraron contacto con una membrana mucosa, mientras que el 56% de contactos involucraron áreas no mucosas. De los toques de membrana mucosa observados, el 36% involucraba la boca, el 31% involucraba la nariz, el 27% involucraba los ojos y el 6% era una combinación de estas regiones. Por lo tanto, la higiene de las manos es un método preventivo esencial y económico para romper el ciclo de colonización y transmisión asociado con la autoinoculación tanto de virus como de bacterias (Kwok Y.L., Gralton J., McLaws M.L., 2015).

Viabilidad en aguas potables y residuales:

Si bien la morfología y la estructura química del SARS-CoV-2 son similares a las de otros coronavirus humanos, para los cuales existen datos sobre la supervivencia en el medio ambiente y la eficacia de medidas de inactivación (Water, sanitation, hygiene and waste ma-

nagement for the COVID-19 virus. WHO Technical brief. 3 March 2020), hasta el presente, no hay evidencia sobre la supervivencia del virus SARS-CoV-2 en el agua potable o en las aguas residuales.

El SARS-CoV-2 es un virus recubierto mediante una envoltura frágil. En general, los virus con estas características son menos estables en el medio ambiente y son más susceptibles al cloro, éter, a la desecación, al calor y a los detergentes.

Es probable que el virus se inactive significativamente más rápido que los virus entéricos humanos que no poseen envoltura y tienen la posibilidad de transmitirse en agua contaminada (como adenovirus, norovirus, rotavirus y hepatitis A).

Viabilidad en alimentos:

A través de la Red Internacional de Autoridades de Seguridad Alimentaria (INFOSAN), se está estudiando la potencial persistencia de SARS-CoV-2, en los alimentos comercializados internacionalmente, así como el posible papel de los alimentos en la transmisión del virus.

Como regla general, el consumo de productos animales crudos o poco cocidos debe evitarse. Carne cruda, leche u órganos de animales sin previa cocción, deben manipularse con cuidado para evitar la contaminación cruzada con alimentos crudos.

Hasta la fecha, no ha habido ningún informe de transmisión del virus SARS-CoV-2 a través de los alimentos. Sin embargo, aún se debe investigar la potencial capacidad de este virus para persistir en alimentos crudos de origen animal. Los estudios realizados sobre SARS y MERS indican que estos virus pueden persistir en diferentes superficies por unos pocos días, dependiendo de una combinación de parámetros como temperatura, humedad y luz. Por ejemplo, a temperatura de refrigeración (4°C), MERS puede permanecer viable hasta por 72 horas. La evidencia actual sobre otras cepas de coronavirus, muestra que estos microorganismos son estables a bajas tem-

peraturas y temperaturas bajo cero durante un cierto período. Por lo tanto, la higiene y las buenas prácticas de seguridad alimentaria, deben ser tenidas presentes, para evitar la transmisión a través de la comida. Las “Reglas de Oro” para manejo y preparación de alimentos de OMS deberían ser seguidas en todos los casos. La enseñanza de esas reglas en todas las escuelas del planeta seguramente repercutiría en una caída significativa de la incidencia de enfermedades transmitidas por alimentos.

Finalmente, los coronavirus son termolábiles, lo que significa que son destruidos por las temperaturas usuales de cocción superiores a los 70°C.

Incidencia climática en la difusión del SARS-CoV-2:

Al presente, se desconoce si el virus seguirá un patrón estacional como ocurre con otros virus respiratorios como la influenza común u otros coronavirus que por lo general provocan síntomas leves a nivel del tracto respiratorio superior.

La actual pandemia, producida por el virus SARS-CoV-2, afecta tanto al hemisferio norte, como al hemisferio sur con condiciones climáticas diferentes. Precisamente, la OMS alertó sobre la pandemia, debido a la cantidad de países que en un breve período de tiempo fueron afectados en todo el mundo. Países del hemisferio norte como Italia, España y Francia, tuvieron desde el comienzo, numerosos contagios durante el invierno hacia la primavera. En tanto que Brasil, Perú y Ecuador en el hemisferio sur, también tuvieron contagios significativos durante el periodo de verano y hacia el otoño.

Algunos estudios, sugieren que la difusión geográfica desde China a otras regiones del mundo, se habría llevado a cabo principalmente en un corredor estrecho, entre los meridianos 30°- 50° Norte, con patrones climáticos similares, y con temperaturas de 5 a 11°C y 47 a 79% de humedad (Sajadi M.M., Habibzadeh P., Vintzileos A., 2020).

Sin embargo, es muy posible que entre otros factores, hayan sido los viajes aéreos tanto nacionales como internacionales, los que transportaron el virus a regiones diferentes, generando la pandemia, independientemente de la variación estacional, lo que parece validado por la realidad actual.

Los síntomas de la infección por COVID-19 aparecen después de un período de incubación promedio de 5 días. El período desde el inicio de los síntomas de COVID-19, hasta la muerte varía de 6 a 41 días con una mediana de 14 días. Este período depende de la edad y del estado del sistema inmunitario del paciente, aunque otros factores como la carga viral de ataque seguramente tengan influencia. El período es más corto entre los pacientes mayores de 70 años en comparación con los menores de 70 años (Wang, W., Tang, J. Wei, F., 2020). Los síntomas más comunes en los primeros 5 días del inicio de la enfermedad son (Huang, C., Wang, Y., Li, V, Ren, L.J. et.al., 2020; Hussin A. RothanSiddappa N., Byrareddy, 2020) :

- Temperatura corporal de aproximadamente 39.0°C
- Tos seca
- Rinorrea
- Estornudos
- Odinofagia

- Anosmia
- Ageusia
- Ruidos respiratorios ásperos en ambos pulmones
- Escalofríos
- Mialgia
- Fatiga

Síntomas menos observados pueden ser:

- Producción de esputo
- Cefalea
- Hemoptisis
- Diarrea

La disnea se presenta en un 50% de los pacientes. El tiempo desde el inicio de la enfermedad hasta la aparición de disnea, puede demorar 8 días.

Aproximadamente un 60% de los pacientes cursan con linfopenia. Todos los pacientes pueden llegar a presentar neumonía con hallazgos anormales en la Tomografía Computada (TC) de tórax.

Las complicaciones pueden incluir, el síndrome de dificultad respiratoria aguda grave, detección de ARN viral en sangre, lesión cardíaca aguda e infección secundaria (Ren, LL, Ye-Ming Wang, Wu, Z.Q, et. al. 2020).

En un número no despreciable de pacientes positivos a SARS-CoV-2, se presenta anosmia (pérdida del olfato) y ageusia (pérdida del gusto), en ambos casos como sintomatología paucisintomática (que se manifiestan en menor intensidad a los síntomas principales). No obstante, ambos síntomas pueden llegar a representar la primera o única sintomatología presente. (Vaira L.A., Salzano, G., Deiana, G., De Riu, G., 2020).

En el estudio de la sintomatología pulmonar, la TC de tórax, permite confirmar el cuadro de neumonía, con visualización de un área nebulosa de opacidades en vidrio deslustrado, por lo general, con

marcas bronquiales y vasculares preservadas que indican un llenado parcial de los espacios de aire en los pulmones por exudado o trasudado, así como un engrosamiento intersticial o colapso parcial de los alvéolos pulmonares (Huang, C., Wang, X. Li, Ren, L., Zhao, J., Hu, Y. et al., 2020). En algunos casos las opacidades nebulosas se pueden observar en la región subpleural de ambos pulmones que muy probablemente coinciden con una reacción inmunitaria localizada.

Lamentablemente, el tratamiento de algunos casos con inhalación de interferón, no demostró ningún efecto clínico positivo y por el contrario, pareciera empeorar la afección al progresar las opacidades pulmonares (Lei, J., Li, X, Li, J., Qi., X., 2020).

En los pacientes con COVID-19 puede producirse un agravamiento de las lesiones cutáneas previas. No obstante, recientemente están apareciendo publicaciones de lesiones en la piel que podrían corresponderse con manifestaciones cutáneas del SARS-CoV-2. Las mismas pueden ser la aparición de eritemas, clínicamente indistinguible de una urticaria aguda. No obstante, también es posible que la aparición de reacciones cutáneas, pueda deberse a los medicamentos a los que está expuesto el paciente. (Alcántara Muñoz, P.A., Ortiz Diaz, F., Maestro Saavedra, F. 2020).

Es importante tener en cuenta que existen similitudes en los síntomas de COVID-19 y los betacoronavirus precedentes, como ser la fiebre, tos seca, disnea y opacidades bilaterales en vidrio deslustrado en las TC de tórax (Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., 2020).

Sin embargo, el virus SARS-CoV-2, presenta algunas características clínicas propias, que incluyen el ataque de la vía aérea superior, como lo demuestran los síntomas del tracto respiratorio con la presencia de rinorrea, estornudos y odinofagia. Además, según los resultados de las radiografías de tórax al ingreso a la unidad hospitalaria, algunos de los casos presentan un infiltrado en el lóbulo superior del pulmón que se asocia con un aumento de la disnea con hipoxemia (disminución de la presión parcial de oxígeno en la sangre arterial por debajo de 60 mmHg). También se puede definir como una sa-

turación de oxígeno menor de 90,7%. Esto no debe confundirse con hipoxia, que es una disminución de la difusión de oxígeno en los tejidos y en la célula (Phan, L.T., Nguyen, T.V., Luong, Q.C., Nguyen, T.V., Nguyen, H.T., Le, H.Q., et al 2020).

Es importante destacar que los pacientes infectados con SARS-CoV-2 pueden llegar a desarrollar síntomas gastrointestinales como diarrea. Sin embargo, solo un bajo porcentaje de pacientes con los virus MERS o SARS llegan a experimentar disturbios gastrointestinales de esa naturaleza. Por lo tanto, en el marco de la actual pandemia de COVID-19, es importante analizar muestras fecales y de orina para excluir una posible ruta alternativa de transmisión del SARS-CoV-2. (Assiri, A., Al-Tawfiq, J.A., Al-Rabeeah, A.A., et al. 2020; Lee, N. Hui, D., Wu, A., Chan, P. et al. 2020). Las principales manifestaciones de COVID19, se detallan en el siguiente cuadro:

Manifestaciones Principales del COVID-19

Extra Respiratorias	Respiratorias
Fiebre	Tos seca
Escalofríos	Expectoración
Cefalea	Hemoptisis
Lesión cardíaca aguda	Disnea
Hipoxemia	Rinorrea
Diarrea	Estornudos
Linfopenia	Odinofagia
Anosmia-Ageusia	Neumonía
ARN viral en sangre x PCR	Síndrome Respiratorio Agudo

La fisiopatología de la infección por el nuevo virus SARS-CoV-2 se parece mucho a la de la infección por SARS, con respuestas inflamatorias agresivas, fuertemente implicadas en el daño de las vías respiratorias (Wong, C. K. et al., 2020). Por lo tanto, la gravedad de la enfermedad en los pacientes se debe no solo a la infección viral, sino también a la respuesta del huésped. El patrón de severidad creciente con la edad también es ampliamente consistente con la epidemiología del SARS y MERS (Guan, W. J. et al., 2020).

El síndrome de deficiencia respiratoria aguda (SDRA) observado en COVID-19 se caracteriza por dificultad para respirar y bajo nivel de oxígeno en la sangre. Como resultado, algunos pacientes pueden sucumbir a infecciones secundarias bacterianas y fúngicas. El SDRA puede conducir directamente a insuficiencia respiratoria, que es la causa de la muerte en el 70% de los casos fatales de COVID-19. Además, la gran liberación de citoquinas por el sistema inmune en respuesta a la infección viral y/o infecciones secundarias puede derivar en una tormenta de citoquinas y síntomas de sepsis que son la causa

de la muerte en el 28% de los casos fatales de COVID-19. En estos casos, la inflamación que no se puede controlar, inflige daño a múltiples órganos, lo que conduce a la insuficiencia orgánica, especialmente de los sistemas cardíaco, hepático y renal. La mayoría de los pacientes con infección por SARS-CoV-2 en los que se produce insuficiencia renal finalmente mueren (Chu, K. H. et al., 2020).

Los pacientes infectados presentan leucocitosis, hallazgos respiratorios anormales y mayores niveles de citoquinas proinflamatorias en plasma.

El esputo puede presentar resultados positivos a la reacción de PCR en tiempo real (J. Lei, J. Li, X. Li, X. Qi, 2020). Los estudios de laboratorio de más del 80% de los pacientes, muestran severa linfocitopenia (Wei-jie Guan, Zheng-yi Ni, Yu Hu, M., 2020).

Además, se pueden observar valores aun superiores a 15 mg/L de proteína C reactiva en sangre, superando el rango normal (0-10 mg/L). También se observó una alta velocidad de sedimentación globular y elevación del Dímero D, producto de degradación de la fibrina. Su presencia indica un proceso de fibrinólisis posterior a una trombosis (J. Lei, J. Li, X. Li, X. Qi, 2020).

La principal patogénesis de la infección por COVID-19 es la neumonía severa, que genera la carga viral detectable en suero (RNAemia). Observándose en TC de pulmón, opacidades nebulosas en vidrio deslustrado en las estructuras bronquiales subyacentes o vasos pulmonares, que indican un llenado parcial de espacios de aire en los pulmones por exudado o trasudado, así como intersticial y hasta lesión cardíaca aguda (C. Huang, Y. Wang, X. Li, L. Ren, J. Zhao, Y. Hu, et al., 2020).

Se observan niveles sanguíneos significativamente altos tanto de citoquinas, como de quimioquinas quimioatrayentes, que juegan un papel vital en la migración celular en pacientes con infección por COVID-19 que incluyen IL1- β , IL1RA, IL7, IL8, IL9, IL10, FGF2 básico, GCSF, GMCSF, IFN γ , IP10, MCP1, MIP1 α , MIP1 β , PDGFB, TNF α y VEGFA (C. Huang, Y. Wang, X. Li, L. Ren, et al., 2020).

Curso y complicaciones de la enfermedad

La infección sintomática puede variar de leve a crítica. Algunos pacientes con síntomas inicialmente leves, pueden progresar a graves en el transcurso de una semana. En pacientes con neumonía, la disnea se desarrolla después de una mediana de 5 a 8 días desde el inicio de los síntomas (Huang C, Wang Y, Li X, et al., 2020). El síndrome de dificultad respiratoria aguda es una complicación grave y puede manifestarse poco después del inicio de la disnea. Por lo menos un 10% de los pacientes afectados llega a requerir ventilación mecánica (Wang D, Hu B, Hu C, et al., 2020).

Son también posibles, otras complicaciones como arritmias, lesión cardíaca aguda y shock (Chen T, Wu D, et al. 2020; Arentz M, Yim E, et al., 2020; Cao J, Tu WJ, Cheng W, et al., 2020). Las cardiomiopatías han sido reportadas en un tercio de los pacientes (Arentz M, Yim E, et al., 2020).

Como se describió previamente, los pacientes graves con COVID-19 presentan evidencia de laboratorio de una grave respuesta inflamatoria, similar al síndrome de liberación de citoquinas, con fiebres persistentes, marcadores inflamatorios elevados, como el Dímero D, la ferritina y citoquinas pro inflamatorias. Estas anormalidades de laboratorio se han asociado con el desarrollo de enfermedad crítica y fatalidad (Huang C, Wang Y, Li X, et al., 2020; Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al., 2020). Si bien se ha descrito que al ingreso a las unidades hospitalarias, muchos pacientes con neumonía tienen niveles de procalcitonina sérica normales, en aquellos que requieren atención en la UCI, es esperable que los niveles estén aumentados (Huang C, Wang Y, Li X, et al., 2020)

En cuanto a la enfermedad que cursa con sintomatología leve (98%), la recuperación se produce en aproximadamente dos semanas. En infecciones de mayor gravedad, puede requerirse entre tres y

seis semanas (WHO, Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 24 February 2020).

En lo que se refiere a los diagnósticos por imágenes, la radiografía de tórax, puede ser normal en la enfermedad temprana o leve (Wong HYF, Lam HYS, Fong AH, et al., 2020).

La TC de tórax en pacientes con COVID-19 demuestra con mayor frecuencia la opacidad de vidrio deslustrado, con o sin anomalías consolidadas, consistente con neumonía viral (Shi H, Han X, Jiang N, et al., 2020). Las anomalías de la TC de tórax tienen mayor probabilidad de ser bilaterales, tener una distribución periférica e involucrar los lóbulos inferiores. Los hallazgos menos comunes incluyen engrosamiento pleural, derrame pleural y linfadenopatía.

La patología pulmonar observada por imágenes, se incrementa en el curso de la enfermedad, con un pico de gravedad entre los 10 a 12 días posteriores al comienzo de los síntomas.

Si bien la TC de tórax puede ser más sensible que la radiografía de tórax y algunos hallazgos de TC de tórax pueden ser característicos de COVID-19, ningún hallazgo puede confirmar o descartar por completo la posibilidad de COVID-19. En los Estados Unidos, se recomienda no usar la TC de tórax para la detección o el diagnóstico de COVID-19 y recomiendan reservarlo principalmente para los pacientes hospitalizados (ACR Recommendations for the use of Chest Radiography and Computed Tomography (CT) for Suspected COVID-19 Infection, 2020).

Debe tenerse presente, que el cuadro de COVID-19, es complejo y variable. Por un lado, existen antecedentes de pacientes con COVID-19, confirmado por pruebas laboratorio, que no desarrollaron en un comienzo dificultades respiratorias graves. Las anomalías pulmonares graves en las imágenes de tórax, se comenzaron a detectar recién a los 10 días después del inicio de los síntomas (Pan F, Ye T, Sun P, et al., 2020). Sin embargo, también se han identificado anomalías en la TC de tórax en pacientes antes del desarrollo de los síntomas e incluso antes de la detección de ARN viral a partir de

muestras de las vías respiratorias superiores (Shi H, Han X, Jiang N, et al., 2020).

Entre los pacientes que mejoran clínicamente, la resolución de las anomalías radiográficas, pueden retrasarse respecto de las mejoras en cuanto a la fiebre y la hipoxia (Han X, Cao Y, Jiang N, et al., 2020).

Los resultados de pruebas de laboratorio, que se asocian a la gravedad de la enfermedad incluyen (Zhou F, Yu T, Du R, et al. 2020; Wu C, Chen X, Cai Y, et al. 2020; Shi S, Qin M, Shen B, et al., 2020):

- Linfopenia
- Enzimas hepáticas elevadas
- Lactato deshidrogenasa (LDH) elevada
- Marcadores de la inflamación elevados (ej., Proteína C-reactiva, ferritina)
- D-dímero elevado (>1 mcg/mL)
- Tiempo de protrombina elevado (PT)
- Niveles de Troponina T elevados
- Creatina-fosfoquinasa (CPK) elevadas
- Aumento acelerado de urea y creatinina

La declinación progresiva de la cuenta linfocitaria y la elevación del D-dímero es una indicación de gravedad de la enfermedad (Wang D, Hu B, Hu C, et al., 2020)

También es un signo de mal pronóstico, el aumento de los niveles de ARN viral en muestras respiratorias (Liu Y, Yan LM, Wan L, et al. 2020)

LA RESPUESTA INMUNE EN COVID-19

La enfermedad COVID-19 causada por el SARS-CoV-2, ha demostrado ser hasta el presente, extremadamente variable. Desde una infección asintomática o leve, principalmente en niños y adultos jóvenes, hasta generar una falla multiorgánica, eventualmente fatal, principalmente en los pacientes de mayor edad.

La respuesta de anticuerpos en el paciente infectado aún sigue siendo en gran parte desconocida, y los valores clínicos de las pruebas de anticuerpos no están totalmente dilucidados (Juanjuan Zhao Jr., Quan Y. et. al., 2020).

Como en prácticamente todas las enfermedades infecciosas, los pacientes con COVID-19 desarrollan anticuerpos contra el virus SARS-CoV-2. La evidencia preliminar sugiere que algunos de estos anticuerpos son protectores, pero esto aún no se ha establecido definitivamente. Además, se desconoce si todos los pacientes infectados tienen una respuesta inmune protectora y de cuánto tiempo sería el efecto protector. Es de suma importancia poder determinar esto, dado que, en China, pacientes que reunían los criterios de alta

y cuarentena domiciliaria, volvieron a tener PCR positiva 2 a 13 días después del alta, sin agravamiento sintomático (Jing Yuan, Shanglong Kou, et al., 2020).

Los datos sobre la inmunidad protectora después de la infección con SARS-CoV-2, han comenzado a ser publicados ((Tsang, KK, Leung, OT, WS, et al. , 2020; Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, et al., 2020). Pacientes en estado crítico de COVID-19, que recibieron plasma de convalecientes conteniendo anticuerpos neutralizantes, mejoraron clínicamente, identificándose actividad neutralizante en su plasma (Shen C, Wang Z, Zhao F, et al., 2020). Esta sería la evidencia más concluyente de la capacidad protectora de los anticuerpos anti SARS-CoV-2.

De manera similar, en pacientes que se recuperaron de COVID-19, los anticuerpos contra el dominio de unión al receptor de la proteína espiga y la proteína nucleocápside, se detectaron mediante la prueba de ELISA en la mayoría de los pacientes, 14 días después del inicio de síntomas; los títulos de anticuerpos en el ELISA se correlacionaron con la actividad neutralizante (Tsang, OT, Leung WS, et al., 2020).

Inmunidad innata:

Para montar una respuesta antiviral, el sistema inmune innato reconoce los cambios moleculares que se producen por la invasión del virus. Lisozima, interferón I, complemento y radicales libres, constituyen la respuesta inmediata. Los componentes celulares son los neutrófilos, macrófagos y linfocitos “natural killer”. Cuando la primera línea defensiva es superada se genera el fenómeno inflamatorio que involucra a todos los elementos mencionados. La acción enzimática libera elementos que activan el complemento (por ejemplo porciones de peptidoglicano). Fracciones del complemento actúan como opsoninas y reclutan fuerzas en el sitio del ataque. Los macrófagos y

células dendríticas expresan receptores de reconocimiento de patrones, capaces de reconocer estructura determinadas de los patógenos, los patrones moleculares vinculados con patógenos (PAMP) y otras estructuras defensivas, con la liberación final de citoquinas proinflamatorias, quimiosinas e interferones. Cuando este proceso defensivo no alcanza a controlar a los invasores, se desarrolla la actividad del sistema adaptativo.

Células presentadoras de antígenos (macrófagos, células dendríticas, células de Langerhans y linfocitos B) fagocitan componentes virales, los digieren y generan péptidos que serán cargados en las proteínas del Complejo Mayor de Histocompatibilidad de clases I y II, para ser presentados a receptores de superficie de linfocitos T. Hay dos subseries de linfocitos T, la TH1, que produce mayormente interferón γ , IL2 y TNF β e induce inmunidad mediada por células, a través de activación de macrófagos, linfocitos citotóxicos y células asesinas. La subserie TH2 produce IL4, IL5, IL6 y IL10 que inducen diferenciación y proliferación de linfocitos B a células plasmáticas que segregarán anticuerpos.

Las bacterias extracelulares dan lugar a la producción de citoquinas que repercuten en la activación de células TH2, que da lugar a la producción de anticuerpos neutralizantes u opsónicos. Las bacterias intracelulares y virus, por su parte, activan citoquinas TH1, las que activan células efectoras como los macrófagos.

La infección por COVID-19 induce anticuerpos IgM tempranos e IgG contra la proteína N, que es la proteína que se produce inicialmente y en mayor cantidad cuando se replican nuevas partículas virales, y que puede ser detectada en suero hacia el día 14, después del inicio de la enfermedad. La evidencia de laboratorio de pacientes clínicos, demuestra que una respuesta específica de células T contra el SARS -CoV-2 es importante para el reconocimiento y destrucción de las células infectadas, particularmente en los pulmones de los enfermos (Rokni M, Ghasemi V, Tavakoli Z., 2020).

La evolución de la enfermedad, a partir de los 10-15 días después de la infección, depende del equilibrio entre la carga de exposición viral y la eficacia de la respuesta inmune innata local de anticuerpos naturales IgA e IgM, así como de la potencial actividad de la lectina de unión a manosa, MBL, demostrada en SARS CoV-1 (Eddie Ip, W. K., Kwok-Hung Chan, Helen Law, et.al., 2020).

La fuerte respuesta inmune adaptativa retardada (anticuerpos IgM e IgG de alta afinidad) que sigue, puede causar el síndrome de tormenta de citoquinas, que a menudo experimentan las personas de alto riesgo con obesidad, hipertensión, diabetes, antecedentes de tabaquismo y enfermedad pulmonar. El síndrome se desarrolla rápidamente como una respuesta inmune excesiva al virus, desencadenada por la infiltración de células inflamatorias en los pulmones, la activación de reacciones T-helper y la liberación abundante de citocinas proinflamatorias en la circulación (Ye Q, Wang B, Mao J., 2020). Las terapias farmacológicas inmunomoduladoras e inmunosupresoras junto con la aptitud cardiorrespiratoria, son vistas como estrategias potenciales para limitar los efectos destructivos de la tormenta de citoquinas en COVID-19 (Zbinden-Foncea H, Francaux M, et.al., 2020). No obstante, debe considerarse seriamente que la supresión total de la respuesta inmune puede atentar contra la normal defensa del paciente y resultar más perjudicial que beneficiosa.

Desde el punto de vista fisiopatológico, si el SARS-CoV-2 logra el bloqueo de esta inmunidad innata y se propaga desde las vías aéreas superiores a los alvéolos en las primeras fases de la infección, puede replicarse sin resistencia local, causando neumonía y liberando grandes cantidades de antígenos. En conclusión, que el virus o la respuesta inmune adaptativa se instalen primero en los pulmones, es un factor crucial para decidir el destino del paciente (Matricardi P.M., Dal Negro R.W., Nisini R., 2020).

Inmunidad de las células T

Las respuestas de las células T y B contra el SARS-CoV-2 se detectan en la sangre alrededor de 1 semana después del inicio de los síntomas de COVID-19. Las células T CD8 son importantes para atacar y matar directamente las células infectadas por el virus, mientras que las células T CD4 son cruciales para activar tanto las células T CD8 como las células B. Las células T CD4 también son responsables de la producción de citoquinas para impulsar el reclutamiento de células mononucleares, monocitos y células T a nivel de los pulmones, coincidiendo este evento, con bajos niveles de células T hiperactivas, en sangre periférica.

Por otra parte, la linfopenia y niveles de células T periféricas disminuidas en los pacientes afectados (Guan, W. J. et al., 2020), sugieren que las células T son atraídas fuera de la sangre y hacia el sitio atacado, para controlar la infección viral. En pacientes con COVID-19, el agotamiento de las células T y la reducción de la diversidad funcional predicen la gravedad de los pacientes (Zheng, H.-Y. et al., 2020).

En el caso de la epidemia de SARS, en 2003, a pesar de la respuesta inmunológica dañada, los pacientes que se recuperaron de la infección por SARS-CoV, desarrollaron células T de memoria específicas de coronavirus, que se encontraron hasta 2 años después de la recuperación (Yang, L. T. et al., 2020).

Las células T CD4 específicas de SARS expresan IFN γ , TNF e IL-2, lo que sugiere que los pacientes con infección por SARS desarrollan una respuesta de células TH1 y utilizan principalmente inmunidad celular para controlar la infección (Oh, H. L. J., Gan, K.E. S., et al., 2012; Shin, H. S. et al., 2019).

Es de destacar que, si bien el perfil proinflamatorio puede ser un factor agravante para la inmunopatogénesis, se ha hipotetizado que las células T CD4 controlan el SARS, ya que en el modelo experimental, la depleción de estas células en ratones resultó en una eliminación

más lenta del virus del huésped y una inflamación pulmonar más severa (Chen, J. et al., 2010). Con el uso de una cepa de SARS adaptada al ratón, la inmunización con células dendríticas que portan péptidos de SARS dio como resultado un mayor número de células T CD4 y CD8 específicas de virus que se acumularon en los pulmones y una mayor supervivencia (Roberts, A. et al., 2007; Zhao, J., Zhao, J. & Perlman, S., 2010).

A pesar de las evidencias de la importancia de las células T en el control de la Infección, varias formulaciones de vacunas contra el SARS, probadas previamente en modelos animales provocaron signos de inmunopatología asociados con células TH2 mediadas por la Infiltración de eosinófilos (Deming, D. et al., 2006; Yasui, F. et al., 2008).

En particular, los ratones adultos vacunados, desarrollaron una mayor inmunopatología en lugar de protección. Sin lugar a dudas, se requiere continuar con los estudios de la potencial naturaleza protectora de las células T, frente a las respuestas perjudiciales para las eventuales estrategias vacunales, que involucren la participación de células T. Sin embargo, aún no se ha investigado si las respuestas de las células T por sí solas son capaces de prevenir la infección en entornos humanos. Este conocimiento será de suma importancia para el desarrollo de vacunas (Tay, M.Z., Poh, C.M., Rénia, L. et al, 2020).

Inmunidad de las células B

Las respuestas de células B en pacientes con COVID-19 se produce concomitantemente con la respuesta de células foliculares T CD4 (helpers), aproximadamente 1 semana después del inicio de los síntomas. En pacientes con infección por SARS, las respuestas de las células B generalmente surgen primero contra la proteína viral nucleocápside (N). Dentro de los 4 a 8 días posteriores al inicio de los síntomas, se encuentran respuestas de anticuerpos a la proteína S. (Tan, Y. J. et al., 2004; Wu, H. S. et al., 2004)

Otros autores ubican la respuesta de anticuerpos neutralizantes, probablemente a la proteína S, en la semana 2, y la mayoría de los pacientes desarrollan anticuerpos neutralizantes en la semana 3 (Nie, Y. et al., 2004; Temperton, N. J. et al., 2005).

Dado que los títulos virales alcanzan su pico más temprano para SARS-CoV-2 que para SARS (Zou, L. et al., 2020; Peiris, J. S. et al., 2005), la respuesta de anticuerpos también podría surgir antes.

Sin embargo, no está claro aún, que algunos pacientes puedan no desarrollar anticuerpos duraderos contra el SARS-CoV-2. Se desconoce si estos pacientes son susceptibles a una posible reinfección.

Es probable que los anticuerpos generados sean efectivos contra el SARS-CoV-2. Como se explicó anteriormente, la terapia con suero de convalecientes, ha tenido buen resultado (Tsang KK, Leung WS, et al.; Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, et al. 2020), como ocurrió en la epidemia de 2003, cuando se utilizó este tratamiento en las infecciones causadas por el SARS (Cheng, Y. et al., 2005).

Si bien aún no se han identificado los mecanismos de protección en humanos, se presume que la neutralización del virus es un mecanismo de acción importante para los anticuerpos, aunque el título específico y la especificidad del repertorio de anticuerpos requerido (para protección) permanecen indefinidos. En el caso del SARS, el objetivo principal de los anticuerpos neutralizantes es el dominio de unión al ligando (RBD) (Zhu, Z. et al., 2007), que comprende una región de 193 aminoácidos (aminoácidos 318-510) en la proteína S, que puede unirse independientemente al receptor ACE2 objetivo del huésped (Xiao, X., et. al., 2003; Wong, S. K., 2004).

En China, los hospitales utilizaron plasma de convaleciente como fuente de anticuerpos policlonales terapéuticos para el tratamiento de COVID-19, con un impacto positivo, decreciendo la carga viral y la gravedad de la patología respiratoria (Li, X. Y. et al., 2020).

En la actualidad, se investiga el desarrollo de anticuerpos monoclonales terapéuticos contra el SARS-CoV-2, utilizando enfoques que incluyen la visualización de la biblioteca de fagos, la inmunización

tradicional con ratones y el aislamiento del hibridoma, y la clonación de secuencias de células B de pacientes humanos convalecientes (Johnson, R. F. et al., 2016; Cohen, J. ; Duddu, P., 2020).

El SARS no parece disponer de mecanismos para escapar o prevenir la neutralización por parte de los anticuerpos. Esto se corrobora aún más por el hecho de que los pacientes con infección por SARS generalmente son capaces de desarrollar anticuerpos neutralizantes. Un fragmento de proteína S recombinante de SARS mostró la inmunogenicidad más alta en relación con otros fragmentos de proteína S recombinante probados, lo que sugiere que el sistema inmune es capaz de atacar epítopes definidos de manera efectiva (Qiu, M. et al., 2005). Por lo tanto, si el SARS-CoV-2 se comporta como el SARS en este punto, es probable que estos esfuerzos tengan éxito en el desarrollo de anticuerpos monoclonales neutralizantes. Sin embargo, la selección de los candidatos a anticuerpos terapéuticos debe incluir un cuidadoso estudio de los posibles efectos secundarios adversos. Por ejemplo, los anticuerpos preexistentes a otros coronavirus podían exacerbar las infecciones por SARS (Yang, Z. Y. et al. 2005; Ho, M. S. et al., 2005). Por otra parte, estudios previos en modelos animales mostraron que en la infección por SARS, los anticuerpos neutralizantes contra la proteína S pueden aumentar la lesión pulmonar grave al exacerbar la respuesta inflamatoria (Liu, L. et al., 2019)

Además, se ha observado una correlación donde el desarrollo de un síndrome respiratorio agudo severo (SARS) coincide con la seroconversión de IgG antiviral en el 80% de los pacientes (Peiris, J. S. et al., 2003). Los niveles máximos de actividad neutralizante de anticuerpos, en los pacientes que murieron durante la infección, se alcanzaron en promedio a los 14.7 días. En tanto que los máximos niveles neutralizantes de anticuerpos, en los pacientes recuperados, se observaron a los 20 días (Zhang, L. et al., 2006). De manera similar, en el caso del Síndrome respiratorio del Medio Oriente, MERS, los pacientes con enfermedad más grave parecen tener títulos de anticuerpos más altos que aquellos con enfermedad leve (Drosten, C.

et al. 2014; Arabi, Y. M. et al., 2016). Si bien se argumentó que esto podría ser debido a la demora en el desarrollo de la respuesta de anticuerpos que está asociado con la enfermedad (Park, W. B. et al., 2015). La unión de los complejos inmunes del anticuerpo-virus a la activación de los receptores Fc en los macrófagos alveolares podría inducir la expresión de factores proinflamatorios, incluidos IL-8 y MCP1, que se suman al entorno inmunoestimulador (Nimmerjahn, F., Ravetch, J. V., 2015).

Estos complejos también pueden activar el sistema del complemento y provocar más inflamación no deseada (Liu, L. et al., 2019). Como resultado, es importante considerar la ingeniería de anticuerpos terapéuticos con poca o ninguna actividad proinflamatoria, pero que retengan su capacidad neutralizadora de virus (Bournazos, S. et al., 2015). Por ejemplo, podrían hacerse modificaciones en la región Fc y/o su glicosilación para cambiar su afinidad de unión para activar los receptores Fc (Kaneko, Y., et al., 2006).

Resumiendo lo expuesto, en caso de COVID-19, controlar la respuesta inflamatoria puede ser tan importante como atacar el virus. Las terapias que inhiben la infección viral y la regulación de las respuestas inmunes disfuncionales pueden asociarse para bloquear la patología en varios estados de la enfermedad. Asimismo, la asociación entre disfunción inmunitaria y el resultado de la gravedad de los pacientes con COVID-19, debería ser tomada en cuenta, en el desarrollo y evaluación de vacunas contra SARS-CoV-2.

Sin ninguna duda, aun se requiere conocer en detalle la respuesta inmune del paciente, al SARS-CoV-2. En este sentido cobra importancia conocer si una persona que se ha recuperado de la COVID-19, puede volver a infectarse con el virus SARS-CoV-2, con implicaciones tanto para el riesgo individual como para el control de la pandemia social. Los medios periodísticos informaron sobre casos en los que aparentemente se sospechaba una reinfección y esto ha causado preocupación pública. Sin embargo, no se han descrito casos bien documentados en la literatura científica, de reinfección sospechosa,

específicamente no ha habido informes de documentación basada en cultivo de una nueva infección, después de la eliminación de la infección anterior, o evidencia de reinfección con una forma molecularmente distinta del virus.

Actualmente, se considera que los informes de reinfección después de COVID-19 confirmado, pueden relacionarse con el desprendimiento prolongado de ARN viral probablemente no viable después de una infección activa que, según algunos informes, pueden durar 28 días o más. Al repetir la prueba, puede ocurrir fluctuación en la positividad de la prueba cuando las cargas virales están en niveles alrededor del límite inferior de detección del ensayo utilizado. Por lo tanto, los casos clínicos parecen dar resultados negativos y luego positivos por RT-PCR si se siguen después de una infección aguda, pero esto probablemente se deba a la disminución de la cantidad de virus no viable que se detecta de manera inconsistente (Alberta Health Services, 2020).

Por lo tanto, la evidencia actual sugiere que el virus viable disminuye relativamente rápido en la infección inicial, pero la positividad de la RT-PCR se puede prolongar, y el aumento de los títulos de anticuerpos durante la segunda y tercera semana de la enfermedad, es probablemente protector o parcialmente protector. La duración de la inmunidad aún no está clara, pero la reinfección se considera poco probable a corto plazo. Sin embargo, dado que la evidencia es limitada, no se excluye la posibilidad de reinfección, aunque actualmente la mayor parte de la evidencia epidemiológica, de laboratorio y clínica sugiere que esto probablemente no ocurra (en un corto período de tiempo) y si fuera así, es muy poco frecuente (Alberta Health Services, 2020).

Hasta el presente no se dispone de información consistente en la respuesta inmune al SARS-CoV-2, dado que la población humana no tiene ninguna experiencia previa de infección con el virus. Existe una limitada información sobre si las personas desarrollan inmunidad protectora después de la recuperación de COVID-19. Por otra parte,

los resultados de las pruebas serológicas pueden ser muy variables y se pueden ver afectadas por resultados falsos negativos o falsos positivos. Inclusive la reactividad cruzada del SARS-COV-2 con otros coronavirus circulantes podría dar lugar a posibles falsos positivos que podrían inducir a error en lo que se refiere a la inmunidad protectora.

Dada la importancia de los viajes internacionales, se ha discutido si la detección de anticuerpos contra el SARS-CoV-2, podría servir como base para un “pasaporte de inmunidad” o “certificado libre de riesgos” que permitiría a las personas viajar asumiendo que están protegidos contra la reinfección. Actualmente no hay evidencia de que las personas que se hayan recuperado de COVID-19 y tengan anticuerpos, estén protegidas de una segunda infección (WHO, Inmunity passport, 2020).

Inmunidad colectiva o de manada:

Dado que no se dispone aun de una vacuna para evitar el contagio de la enfermedad, las medidas de contención en la mayoría de los países, quedaron limitadas al empleo de la cuarentena, el aislamiento de enfermos y las medidas de prevención e higiene.

No obstante, algunos países como el Reino Unido y Suecia, optaron en un principio por promover la inmunidad colectiva o de manada para, eventualmente, evitar el impacto negativo de la cuarentena, tanto en los aspectos sociales como económicos.

La inmunidad colectiva, de rebaño o de grupo, se produce cuando un número suficiente de individuos están protegidos frente a una determinada infección y actúan impidiendo que el agente etiológico alcance a los que no están aun protegidos.

Esta es la protección que otorga la vacunación. Pero en el caso de la infección por SARS-CoV-2, al no disponer de vacunas, la idea es que eventualmente, con el tiempo, llegue a haber tantos individuos que ya han superado la infección (de forma clínica o subclínica) que

el virus no encuentre fácilmente personas susceptibles a las que infectar, por lo que se evitaría la transmisión.

Una herramienta epidemiológica importante, que permite predecir que porcentaje de la población, debería haberse contagiado con el virus, para que se establezca la inmunidad colectiva, es el R_0 (número reproductivo básico). El R_0 es un parámetro teórico, por el cual se estima la velocidad con que una enfermedad puede propagarse en una población. Se refiere al número de personas que un enfermo puede contagiar. Este dato, se usa para predecir cual será la extensión y velocidad de propagación de la enfermedad. Esta información es crucial para programar las medidas de contención en el curso de la epidemia.

El Dr. Anthony Fauci, Director del Instituto Nacional de Alergia y Enfermedades infecciosas de EEUU, en una entrevista para el Journal of the American Medical Association, definió al R_0 , como una determinación basada en la población, que ayuda a decidir, si el brote de la enfermedad aumenta, se estabiliza o disminuye (Febrero, 2020).

Los valores de R_0 más altos son los del Sarampión y la Varicela, 10 a 17. En estas dos enfermedades, se estima que la inmunidad colectiva, se alcanza recién cuando el 94% de la población ha tomado contacto con el virus. Son enfermedades muy contagiosas.

En el caso de las Paperas, en el que el R_0 es de 4 a 7, la inmunidad colectiva, se establecería cuando el 75 al 85% de la población haya sufrido el contagio.

La R_0 del coronavirus, según la Organización Mundial de la Salud se encuentra en entre 2 y 2.5. En el brote de COVID-19 que afectó al crucero Diamond Princess el R_0 se estimó en 2.2. Con estos valores, por lo menos el 50% de la población debe tomar contacto con el virus, para que la inmunidad colectiva llegue a tener efecto.

El inconveniente radica en que la inmunidad colectiva, para ser eficaz, necesita el proceso inmune sea sólido. En el caso de SARS-CoV-2 no hay aun suficiente conocimiento como para asegurar que se generará una buena inmunidad colectiva que impida la circula-

ción viral. Por otra parte, un porcentaje de la población que adquiere COVID-19 fallece, con la cual, esperar el desarrollo de inmunidad colectiva, no sería una alternativa viable.

El Reino Unido, tan pronto como tuvo altos casos de mortalidad, decidió pasar al aislamiento social. Suecia, continua con una restricción limitada, pero nada indica que la flexibilidad con que se ha manejado la pandemia, haya producido aun inmunidad colectiva.

EVALUACIÓN, DEFINICIÓN DE CASO Y DIAGNÓSTICO

Evaluación:

La posibilidad de COVID-19 debe considerarse principalmente en pacientes con fiebre y/o síntomas del tracto respiratorio (p. Ej., tos, disnea). También debe considerarse en pacientes con enfermedad grave del tracto respiratorio inferior sin ninguna causa clara.

Aunque estas manifestaciones pueden ocurrir con otras enfermedades respiratorias virales, la probabilidad de COVID-19 aumenta si el paciente:

1. Reside o ha viajado en los últimos 14 días a un lugar donde hay transmisión comunitaria del SARS-CoV-2;
2. Ha tenido contacto cercano con un caso confirmado o sospechoso de COVID-19 en los 14 días anteriores, incluso a través del trabajo en entornos de atención médica. El contacto cercano incluye estar dentro de aproximadamente dos metros, de un paciente durante un período prolongado de tiempo sin usar equipo de protección

personal, o tener contacto directo con secreciones infecciosas, sin protección.

Es muy importante explicar a la población, que ante la sospecha de COVID-19, los pacientes que no necesitan atención de emergencia, antes de concurrir a un centro de atención médica, deben comunicarse telefónicamente, refiriendo sus síntomas. Muchos pacientes con sintomatología leve, pueden ser evaluados a distancia, lo que contribuye al control de la cadena de contagio.

Una vez que el paciente llega al centro de atención médica, ante la sospecha de infección por COVID-19, inmediatamente se deberán tomar las medidas de prevención de la enfermedad, evitando la difusión de la misma.

El diagnóstico definitivo en el centro médico, debe efectuarse mediante pruebas microbiológicas. Lamentablemente, la saturación por pacientes de los centros médicos con capacidad limitada, puede dificultar que se efectúe la prueba de todos los pacientes con sospechosos.

Los departamentos de salud locales pueden tener criterios específicos para las pruebas. Las personas de alta prioridad incluyen pacientes hospitalizados (especialmente pacientes críticamente enfermos con enfermedad respiratoria desconocida), trabajadores de la salud sintomáticos e individuos sintomáticos que tienen factores de riesgo de enfermedad grave (World Health Organization, 2020; CDC, 2020).

La decisión de realizar las pruebas de diagnóstico, deben basarse en la clínica y en los factores epidemiológicos vinculados a una evaluación de la probabilidad de infección. Las pruebas de PCR de contactos asintomáticos o levemente sintomáticos pueden ser consideradas en la evaluación de individuos que han tenido contacto con un caso COVID-19.

Definición de caso:

De acuerdo a lo establecido por la Organización Mundial de la Salud en la guía para la vigilancia epidemiológica, se deben tener en cuenta las siguientes posibilidades a saber, caso sospechoso, caso probable, caso confirmado y contacto.

Caso sospechoso

A. Un paciente con enfermedad respiratoria aguda (fiebre y al menos un signo / síntoma de enfermedad respiratoria, por ejemplo, tos, dificultad para respirar), y un historial de viaje o residencia en un lugar que informa la transmisión comunitaria de la enfermedad COVID-19 durante los 14 días previos al inicio de los síntomas;

B. Un paciente con alguna enfermedad respiratoria aguda que haya estado en contacto con un caso COVID-19 confirmado o probable en los últimos 14 días antes del inicio de los síntomas;

C. Un paciente con enfermedad respiratoria aguda grave (fiebre y al menos un signo/síntoma de enfermedad respiratoria, por ejemplo, tos, dificultad para respirar que requiere hospitalización) y en ausencia de un diagnóstico alternativo que explique completamente la presentación clínica.

Caso probable:

A. Un caso sospechoso para quien las pruebas para el virus COVID-19 no son concluyentes.

B. Un caso sospechoso para quien las pruebas no pudieron realizarse por ningún motivo.

Caso confirmado

Una persona con confirmación de laboratorio de infección por COVID-19, independientemente de los signos y síntomas clínicos.

Contacto

Un contacto es una persona que experimentó cualquiera de las siguientes exposiciones durante los 2 días anteriores y los 14 días posteriores al inicio de los síntomas de un caso probable o confirmado:

1. Contacto cara a cara con un caso probable o confirmado dentro de 1 metro y por más de 15 minutos, o en el mismo espacio cerrado durante al menos 2 horas; la definición de “contacto estrecho” se modificó de manera reciente. Para el Ministerio de Salud, de la Argentina, se trata de “cualquier persona que haya permanecido a una distancia menor a dos metros con un caso confirmado mientras el caso presentaba síntomas, o durante las 48 horas previas al inicio de síntomas (durante al menos 15 minutos)”.

2. Contacto físico directo con un caso probable o confirmado;

3. Atención directa para un paciente con enfermedad COVID-19 probable o confirmada sin usar el equipo de protección personal adecuado;

4. Otras situaciones que eventualmente sean indicadas por las evaluaciones de riesgos locales.

Diagnóstico

A continuación, se presentan las recomendaciones a los efectos de efectuar el diagnóstico, elaboradas por la Organización Mundial de la Salud:

Toma y envío de muestras para análisis diagnóstico:

Es prioritario recoger y analizar rápidamente muestras apropiadas de los casos sospechosos, tarea que debe realizarse bajo la dirección de un experto de laboratorio.

Habida cuenta de que todavía hay que realizar pruebas exhaustivas para confirmar el SARS-CoV-2 y de que no se ha verificado el papel de la infección mixta, es posible que deban realizarse múltiples pruebas y se recomienda recoger material clínico suficiente. Es preciso seguir las directrices locales relativas al consentimiento informado del paciente o tutor para la recolección de muestras, la realización de pruebas y la posibilidad de futuras investigaciones.

Hay que asegurarse de que existan procedimientos operativos normalizados y de que se disponga del personal adecuado y debidamente capacitado para la recolección, conservación, embalaje/envasado y transporte de las muestras.

Todavía hay poca información sobre el riesgo que supone el SARS-COV-2, pero parece que las muestras preparadas para las pruebas moleculares se podrían manipular igual que las muestras de casos sospechosos de gripe humana (WHO, 2013).

Muestras que se deben obtener:

1. Muestras del tracto respiratorio: Hisopado nasofaríngeo y orofaríngeo en pacientes ambulatorios, y esputo y/o aspirado endotraqueal o lavado broncoalveolar en pacientes con enfermedades respiratorias más graves.

2. Suero para pruebas serológicas: Muestras obtenidas en la fase aguda y la convalecencia (se trata de materiales adicionales a las muestras respiratorias, que pueden ayudar a identificar al verdadero agente cuando las pruebas serológicas estén disponibles).

Un único resultado negativo en una prueba, especialmente si se ha realizado a partir de una muestra de las vías respiratorias superiores, no excluye la posibilidad de una infección. Se recomienda repetir el muestreo y la prueba con una muestra de las vías respiratorias inferiores en caso de enfermedad grave o progresiva.

Del mismo modo, un resultado positivo por un patógeno alternativo no excluye necesariamente la posibilidad de una infección, ya que todavía se sabe poco sobre la posibilidad de que se produzcan coinfecciones.

Diagnóstico de laboratorio de SARS-CoV-2

La confirmación etiológica de la infección por el virus de SARS-CoV-2 sólo puede hacerse mediante ensayos de laboratorio. En general, los ensayos disponibles actualmente para COVID-19 se pueden clasificar en dos grupos:

- El primer grupo (pruebas virológicas) comprende aquellas pruebas que pueden detectar la presencia de componentes del virus (material genético o antígenos). Estas pruebas permiten confirmar el diagnóstico de pacientes con síntomas compatibles con COVID-19, detectar infecciones en población con alto riesgo de infección (por

ejemplo, trabajadores de salud) o severidad (hipertensión, diabetes, obesidad, antecedentes cardiovasculares, respiratorios crónicos, inmunodepresión, cáncer, etc.) y evaluar si un individuo recuperado de COVID-19 todavía puede ser infeccioso.

- El segundo grupo de pruebas (serológicas) detecta los anticuerpos (IgM o IgG) generados como parte de la respuesta inmune del individuo contra el virus SARS-CoV-2, es decir, informan sobre un contacto previo o en curso. La inmunidad (protección) conferida por los anticuerpos todavía está bajo investigación. Una vez se cuente con evidencia suficiente, los ensayos serológicos serían, junto con la detección directa de virus, una herramienta esencial en el desarrollo de estrategias que permitan relajar las actuales medidas de salud pública. La interpretación adecuada de los resultados obtenidos en cualquier tipo de ensayo debe ser realizada cuidadosamente y teniendo en cuenta la dinámica de la infección (momento en que se toma una muestra y la calidad de dicha muestra) y el objetivo por el cual se toma una muestra (diagnóstico, seroprevalencia, etc.).

Interpretación de resultados en caso sintomático COVID-19

Detección molecular (PCR):

La confirmación diagnóstica de COVID-19 está basada en la detección molecular del genoma viral (detección del RNA mediante PCR) o de sus proteínas (antígenos). Aunque la dinámica de la infección incluyendo la excreción viral en diferentes fluidos sigue en estudio, hasta el momento se ha podido determinar que el virus puede ser detectado desde al menos 48 horas antes del inicio de síntomas y hasta 12-14 días (al menos 6-7 días) en muestras del tracto respiratorio superior (hisopado naso/orofaríngeo) y hasta por 20 días (o más) en muestras del tracto respiratorio inferior.

Detección serológica (ELISA):

Dado que los anticuerpos (IgM/IgG) contra el virus son detectables alrededor del día 7 desde el inicio de los síntomas (en aproximadamente 50% de los casos), un resultado de serología negativo durante los primeros 7 días de enfermedad no puede ser usado como criterio para descartar un caso. Aunque la sensibilidad de la detección de anticuerpos aumenta después del día 7, un resultado de serología negativo después del día 7 debe ser interpretado cuidadosamente antes de descartar un caso.

Por otro lado, un resultado positivo entre los días 7 a 14, indica un contacto previo y no descarta la presencia del virus. Por esta razón, la serología por sí sola no debería ser utilizada como criterio para descartar un caso o considerar al paciente como no infeccioso. Asimismo, un paciente que haya tenido contacto previo con el virus pero que posteriormente se infecte con otro patógeno circulante (influenza u otro agente etiológico) que genere síntomas respiratorios, puede llegar a una consulta y un resultado positivo de anticuerpos para COVID-19 llevarían a un diagnóstico errado; por esta razón, su uso (por si sólo) para confirmar un caso, debe ser cuidadosamente evaluado.

Interpretación de resultados en un contacto de un caso sintomático de COVID-19

En un individuo identificado como contacto de un caso confirmado, se debe considerar cuál es el valor agregado de realizar un ensayo de laboratorio, teniendo en cuenta que independientemente del resultado, la indicación es la cuarentena por al menos 14 días contados desde el día del último contacto.

Si se realiza un ensayo molecular (PCR), un resultado negativo no descarta el contacto previo, ni descarta la posibilidad que el contacto

esté en período de incubación. Así, independientemente del resultado, el individuo (contacto) deberá entrar en cuarentena.

Asimismo, si se obtiene un resultado positivo por diagnóstico molecular (PCR), constituye un caso asintomático o presintomático y en cualquier caso se deberá cumplir con el aislamiento.

Por otro lado, un resultado positivo de anticuerpos sólo indica contacto previo con el virus, pero no descarta ni confirma infección activa, es decir, no permite descartar o confirmar la presencia del virus.

Interpretación de resultados en individuos asintomáticos

En un individuo asintomático, un resultado negativo de detección molecular (PCR) puede ocurrir porque la cantidad de virus no es suficiente para ser detectada, porque el individuo se encuentra en el periodo posterior a la infección, o simplemente porque el individuo nunca ha estado infectado. Por lo tanto, un resultado negativo no descarta una posible infección. Si como parte de una búsqueda activa (trabajadores de salud, personal en geriátricos, etc.) se obtiene un resultado positivo por detección molecular, el resultado constituye un caso asintomático y el individuo deberá ser aislado.

Un individuo asintomático puede presentar poca cantidad de virus y muy probablemente se van a generar anticuerpos por el contacto con el virus. Por esto, aunque la serología positiva en individuos sanos indica contacto previo, no permite inferir el momento del contacto. Algunos individuos desarrollan anticuerpos IgM muy tarde después del contacto y no es claro aún por cuánto tiempo pueden ser detectados. Asimismo, la IgG se puede elevar al mismo tiempo que la IgM, por lo que la detección de los dos anticuerpos al mismo tiempo o la detección de sólo de uno de ellos (IgM o IgG) no es un criterio adecuado para definir el tiempo de un posible contacto. Además, no hay evidencia suficiente para asegurar que los anticuerpos presentes son en realidad protectores o durante cuánto tiempo. El uso de la

serología en estos casos será con fines de investigación o para determinación de seroprevalencia en una población dada, pero no deben ser utilizados como criterio único de diagnóstico.

A efectos simplemente ilustrativos, se presenta una figura en que observamos la evolución temporal de concentraciones de ARN viral, antígenos virales, IgG e IgG en función del tiempo. Estas curvas son extremadamente variables en diferentes pacientes, pero en este caso, se representa una aproximación a lo que ocurriría en promedio.

RECOMENDACIONES GENERALES DE LAS PRUEBAS DIAGNOSTICAS

Es importante destacar que las llamadas “pruebas rápidas” pueden ser de dos tipos: las que detectan antígenos (proteínas del virus) y las que detectan anticuerpos (IgM/IgG). Aquellas que detectan “antígenos” pueden ser útiles como criterio para confirmar la presencia del virus en el momento en que se toma la muestra. Sin embargo, aquellas que detectan anticuerpos, solo indican contacto previo con el virus, pero no permiten demostrar ni descartar la presencia del virus en el momento en que se toma la muestra. Por esta razón, se debe tener especial cuidado con su interpretación, teniendo además en cuenta la fase de la infección.

Se debe priorizar el diagnóstico basado en la detección de ácidos nucleicos (RT-PCR), ya sea en plataformas abiertas o cerradas. Por su naturaleza, este tipo de ensayos presenta una sensibilidad y especificidad muy alta (dependiendo del diseño, de la toma de la muestra y del operador). Debe ser recordado que este tipo de pruebas detecta ARN viral, y que ese ARN puede ser parte de partículas virales acti-

vas o ser ARN viral libre o de partículas virales defectuosas, incompletas o incapaces de multiplicarse por diversas razones.

La presencia de anticuerpos no indica ausencia de virus (dependiendo del momento de la toma de muestra) y tampoco indica necesariamente protección contra el virus. Estas pruebas son importantes para efectuar estudios de investigación epidemiológica o para inferir seroprevalencia en un sitio o área determinada.

PRÁCTICAS DE BIOSEGURIDAD EN EL LABORATORIO

Las medidas de bioseguridad son fundamentales para la protección de los operadores. Todas las pruebas que se realicen con muestras clínicas de pacientes que se ajusten a la definición de caso, deben llevarse a cabo en laboratorios debidamente equipados por personal adiestrado en los procedimientos técnicos y de seguridad pertinentes. Las directrices nacionales sobre bioseguridad en el laboratorio deben seguirse en todas las circunstancias.

Como se manifestó previamente, las muestras preparadas para las pruebas moleculares se podrían manipular igual que las muestras de casos sospechosos de gripe humana.

Se recomienda que todas las manipulaciones realizadas en laboratorio de muestras procedentes de casos sospechosos o confirmados de nuevos coronavirus se lleven a cabo de acuerdo con las recomendaciones de la OMS, que se pueden consultar en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/330861/9789240001237-spa.pdf>

La información sobre bioseguridad relativa al SARS, se puede consultar en:

https://www.who.int/csr/sars/biosafety2003_04_25/en/

Medidas generales de rastreo, aislamiento, y cuarentena

En cualquier pandemia de las que ha sufrido la humanidad, las estrategias de mitigación generales han sido y siguen siendo fundamentales para el control de la propagación del contagio y para permitir la planificación de las necesidades de atención médica. La fase de crecimiento exponencial de una epidemia, el tiempo que transcurre entre el inicio de los síntomas y el desenlace (recuperación o muerte) y las estimaciones de los tiempos observados desde el contacto hasta la identificación y aislamiento son cruciales a la hora de controlar la propagación.

La vigilancia de un patógeno recién emergido como el SARS-Cov-2 resulta siempre sesgada hasta que se detectan casos clínicamente severos, que alertan a las autoridades sanitarias de una potencial gravedad.

Ejemplo de ello son los datos del epicentro del brote en Wuhan, los cuales se obtuvieron principalmente a través de la vigilancia hospitalaria de pacientes graves y, por lo tanto, es probable que pacientes con enfermedad leve o moderada hayan pasado desapercibidos y colaborado a expandir la propagación.

La efectividad del rastreo de contactos depende de las interacciones sociales dentro de una población. (Keeling MJ. et al, 2020). La alta variación podría resultar en un mayor número de contactos que necesitan ser rastreados. (Endo A. 2020). Existen varios ejemplos de eventos sociales que ocurren durante la pandemia de COVID-19, incluyendo comidas, fiestas y reuniones familiares involucrando contactos cercanos que llevan a la propagación del virus. (Leclerc Q J, et al, 2020).

Las estrategias combinadas de prueba y rastreo redujeron el R en mayor medida que las pruebas de masa o el autoaislamiento solo. Si se incluye autoaislamiento de los casos sintomáticos solos, el escenario optimista resultó en una reducción de la transmisión promedio del 29% si el autoaislamiento estaba dentro del hogar y del 35% si el autoaislamiento estaba fuera del hogar.

En las simulaciones, el autoaislamiento y la cuarentena doméstica con la adición del rastreo manual de contactos redujeron la transmisión en un 64%. La adición del seguimiento basado en aplicaciones de celulares redujo la transmisión en un 47%. Las medidas de localización de contactos también redujeron sustancialmente la probabilidad de que un caso sintomático primario generara más de un caso secundario (Kucharski A et al., 2020).

El distanciamiento físico, es capaz de complementar las reducciones en la transmisión del rastreo de contactos. Cuando los contactos diarios en entornos que no sean, hogar, trabajo o escuela se limitaron a cuatro personas, el rastreo manual de conocidos solo condujo a una reducción media del 64% en la transmisión, y la adición del seguimiento basado en aplicaciones junto con esto dio una reducción promedio del 66% en general.

Las pruebas aleatorias masivas del 5% de la población cada semana reducen la transmisión en solo un 2%, porque se detectarían sustancialmente menos infecciones que en otros escenarios y muchas de las que ya se han transmitido (Kucharski A et al., 2020).

Considerando el número de contactos que se rastrearían bajo diferentes estrategias, se puede decir que en un escenario donde ocurrieron 20000 nuevos casos sintomáticos por día, la mayoría de las estrategias de rastreo de contactos requerirían que más de 500000 contactos se pusieran en cuarentena cada día en promedio. Debemos tener en cuenta que si el rastreo de contacto se desencadena sobre la base de sospechas de síntomas de COVID-19 en lugar de una confirmación de caso positivo de COVID-19, el número de casos sintomáticos en estos escenarios reflejaría la incidencia total de enfermedad y no solo de casos confirmados.

La efectividad de las estrategias manuales de rastreo de contactos depende en gran medida de cuántos contactos se rastrearon con éxito, con un alto nivel de rastreo requerido para garantizar que R sea inferior a 1. Si el rastreo de contactos se combinara con un límite máximo para los contactos diarios realizados en otros entornos (restringiendo las reuniones), este límite tendría que ser pequeño (menos de diez contactos) antes de que un efecto eficaz pudiera ser visto en R .

Si se considera la contribución de los individuos asintomáticos en la transmisión, se observa que, si existiese una alta proporción de casos sin síntomas, el autoaislamiento y las medidas de localización de contactos conducirían a una mayor reducción relativa en la transmisión. Si los individuos se autoaislan rápidamente (es decir, con 1 o 2 días en promedio en lugar de 2 a 6 días), el autoaislamiento y la cuarentena doméstica ante la sospecha conducirían a una mayor reducción en la transmisión.

En resumen, se estima que las estrategias que combinan el aislamiento de casos sintomáticos con el rastreo y la cuarentena de sus contactos reducen el R más que las pruebas de masa o el autoaislamiento solo. La efectividad de este aislamiento y rastreo mejora

aún más cuando se combina con medidas de distanciamiento físico, como una reducción en el contacto en trabajo contactos, o un límite al número de contactos realizados fuera de la casa.

Varios países han logrado una supresión prolongada de la transmisión del SARS-CoV-2 usando una combinación de aislamiento de casos, rastreo de contactos y distanciamiento físico. En Hong Kong, aislamiento de casos y el seguimiento de contactos se combinó con medidas de distanciamiento, que resultaron en un R estimado cerca de 1 durante febrero y marzo de 2020. En Corea del Sur, en la primera ola de epidemia se realizaron pruebas y rastreo combinado, cierres de escuela y trabajo remoto, lo que logró índices mínimos de propagación (Government of the Republic of Korea; 2020).

Cualquier planificación para el control continuo, basado en el aislamiento y el rastreo, debe considerar la necesidad de realizar al menos 30–50 pruebas adicionales para cada caso reportado. Dado el papel de la transmisión pre-sintomática para el SARS-CoV-2, la cuarentena de estos contactos en lugar de la monitorización de los síntomas por sí sola probablemente sea más efectiva para reducir la transmisión (Peak CM et al., 2020).

La mayor eficacia entonces se logra con la combinación de autoaislamiento, los rastreos de contacto y el distanciamiento físico para poder así mantener R en cifras menores a 1. Si existe un escenario donde la incidencia de infección es alta, la cuarentena logra un mejor el control del problema (Kucharski A et al., 2020).

OPCIONES TERAPÉUTICAS FARMACOLÓGICAS

Las estrategias farmacológicas ensayadas ante el COVID-19 son numerosas aunque luego de 7 meses de iniciada la pandemia, aún ninguna de ellas ha resultado lo suficientemente eficaz para recomendarla como un tratamiento validado en el COVID-19, no obstante se analizan aquí los 4 esquemas de tratamiento principales que han sido testeados para este fin.

Remdesivir

Remdesivir es un profármaco de un nucleótido que se metaboliza intracelularmente a un análogo de trifosfato de adenosina que inhibe las ARN polimerasas virales. Remdesivir tiene una actividad de amplio espectro contra miembros de varias familias de virus, incluidos filovirus (p. Ej., Ébola) y coronavirus (p. Ej., SARS-CoV y coronavirus del síndrome respiratorio del Medio Oriente [MERS-CoV]) y

ha demostrado eficacia profiláctica y terapéutica en modelos no clínicos de estos coronavirus (de Wit E et al 2020; Sheahan TP et al 2017; Sheahan TP et. 2020; Wang M et al 2020). Las pruebas *in vitro* también han demostrado que remdesivir tiene actividad contra el SARS-CoV-2. Remdesivir parece tener un perfil de seguridad clínica favorable, según lo informado sobre la base de la experiencia en aproximadamente 500 personas, incluidos voluntarios sanos y pacientes tratados por infección aguda por el virus del Ébola, (Mulangu S et al 2019; EMA; 2020) y respaldados por datos de OMS (Organización de la Salud).

Si bien hay varios estudios observacionales con este fármaco, existen pocos ensayos clínicos comparados. Datos preliminares del estudio ACTT72 que incluye 1059 pacientes hospitalizados graves con COVID-19 tratados con remdesivir indican que los pacientes que recibieron el fármaco tuvieron un tiempo de recuperación (variable primaria del estudio) 4 días más rápido en promedio que los que recibieron placebo siendo esta diferencia estadísticamente significativa, no obstante los cambios en la tasa de mortalidad no fueron significativos. Si bien hay una reducción en la variable principal elegida para el estudio, ésta recibió cambios a lo originalmente protocolizados, por lo cual su relevancia clínica es cuestionable (Beigel JH et al 2020).

La mortalidad, que es una consecuencia primordial a evitar, fue definida como variable secundaria del estudio, por lo tanto cualquier resultado al respecto debe ser confirmado en estudios que la analicen como variable primaria (Beigel JH, et al 2020).

Tampoco se ofrece información respecto de que otros tratamientos estaban recibiendo los pacientes, esto es esencial para poder realizar un análisis crítico de los resultados.

En una revisión rápida de OPS (PAHO; 2020) se realiza un metaanálisis de 2 ensayos clínicos aleatorizados concluyendo que Remdesivir tiene una reducción modesta aunque significativa del tiempo de mejora clínica, todos los eventos adversos y el número de efectos adversos graves. Respecto de la mortalidad el resultado varió según

el modelo utilizado: en el modelo de efectos fijos se encontró una reducción significativa en la mortalidad (RR = 0,67, IC 95% 0,46 a 0,97, $p = 0,03$; certeza moderada); sin embargo esta diferencia se hace no significativa, estadísticamente, en el modelo de efectos aleatorios (RR 0,72 (95% CI 0,42 to 1,23). Se consideró la certeza de la evidencia como “moderada”, principalmente por la imprecisión (pequeño número de eventos, muestra pequeña, intervalos de confianza amplios) e inconsistencia (PAHO; 2020).

Por lo expuesto, hasta el momento no existe evidencia suficiente para llegar a una conclusión definitiva sobre los beneficios de remdesivir para reducir la mortalidad en pacientes con COVID-19.

Tocilizumab

El tocilizumab modifica la “tormenta de citoquinas” que el COVID-19 desencadena en pacientes graves. Su mecanismo es la inhibición de interleucina-6. No obstante, se carece aún de evidencia de calidad proveniente de ensayos clínicos, que permita recomendar su uso.

La información científica con la que se cuenta actualmente respecto a la utilidad de este grupo terapéutico es escasa, heterogénea, con un alto riesgo de sesgo, y con problemas metodológicos sobre el cuerpo de evidencia y la confianza en las estimaciones reportadas; razón por la cual la calidad y el grado de recomendación resulta aún muy baja.

Uno de los últimos estudios observacionales realizados en (cohorte observacional retrospectivo) pacientes adultos con neumonía grave por COVID-19, se reportó el 24 de junio. Todos los pacientes fueron tratados con la atención estándar y un grupo de pacientes (que no fue seleccionado al azar), recibió también tocilizumab (por vía intravenosa o por vía subcutánea, cuando la formulación intravenosa no estaba disponible.) La variable primaria compuesta analizada fue ventilación mecánica invasiva o muerte. De los 1351

pacientes enrolados en el estudio, 544 (40%) tenían neumonía grave por COVID-19. No hubo diferencia estadísticamente significativa en la necesidad de ventilación mecánica entre los grupos estudiados (57 (16%) de 365 pacientes en el grupo de atención estándar necesitaron ventilación mecánica, en comparación con 33 (18%) de 179 pacientes tratados con tocilizumab ($p = 0.41$) aunque luego del ajuste por sexo, edad, centro de reclutamiento, duración de los síntomas y puntaje SOFA (evaluación de insuficiencia orgánica secuencial), el tratamiento con tocilizumab se asoció menor riesgo de ventilación mecánica invasiva o muerte (razón de riesgo ajustada 0.61, IC 95% 0.40–0.92; $p = 0.020$). Los autores del estudio concluyen que el tratamiento con tocilizumab, ya sea administrado por vía intravenosa o subcutánea, podría reducir el riesgo de ventilación mecánica invasiva o muerte en pacientes con neumonía grave por COVID-19.

Sin embargo al ser un estudio abierto, observacional, de pocos pacientes y con heterogeneidad en el estado clínico de individuos enrolados; sus conclusiones no son definitivas y ameritan futuros análisis en los cuales se consideren otros posibles factores de confusión que pueden haber influido en los resultados.

El 27 de abril se comunicaron datos del ensayo CORIMUNO-TOCI77, un ensayo abierto, aleatorizado de pacientes hospitalizados con COVID-19 ($n = 129$) que tenían enfermedad moderada o grave al inicio del estudio y que fueron asignados al azar a recibir tocilizumab más una atención estándar ($n = 65$) o solo atención estándar ($n = 64$). En un informe preliminar, la proporción de participantes que falleció o que requirió ventilación (no invasiva o mecánica) fue significativamente menor en el grupo de tocilizumab que en el grupo de atención estándar. No obstante, estos datos, surgen de una comunicación de prensa sin información detallada ni publicación de resultados del estudio hasta el momento, por lo cual no es posible realizar un análisis crítico de los mismos y deben ser tomados con cautela.

En un metaanálisis realizado por OPS, no se han encontrado beneficios con el uso de tocilizumab respecto a placebo.

El panel de expertos la guía del NIH 43 considera que aún no hay datos suficientes para realizar una recomendación a favor o en contra del uso de inhibidores de interleucina-6 (IL-6) (como el tocilizumab) para el tratamiento de COVID-19. (Guaraldi G et al, 2020)

Por lo expuesto, hasta el momento de esta actualización, la información proviene de estudios observacionales, y no hay datos publicados sobre ensayos clínicos aleatorizados que permitan validar al tocilizumab como una opción terapéutica eficaz para el COVID-19 (CORIMUNO-19, 2020).

Cloroquina e hidroxicloroquina

La cloroquina y su metabolito hidroxicloroquina, son agentes antimaláricos ampliamente utilizados con efectos inmunomoduladores. Ambos han sido y siguen utilizándose para prevenir y tratar la infección por *plasmodium falciparum* y como medicamentos modificadores de la enfermedad en el tratamiento de artritis reumatoidea.

Al ser bases débiles y al penetrar en las células se concentran en las organelas ácidas tales como lisosomas, endosomas, y retículo endoplásmico alterando su pH e interfiriendo, probablemente en el proceso de infección viral, dependiendo de la extensión en que el virus utiliza la vía de los endosomas para la entrada. La alcalinización de las organelas ácidas de las células conduciría a la disfunción de varias actividades enzimáticas, impidiendo así el procesamiento y tráfico celular de componentes virales endocitados. Con respecto a las enfermedades virales, probablemente aquí también la alcalinización por la cloroquina de los fagolisosomas, sea responsable de su posible efectividad contra coronavirus y su relación con el cuadro de SARS que se le asocia (Vincent MJ et al 2005).

Los efectos inhibitorios de la cloroquina para múltiples virus de ARN “in vitro”, se han demostrado en diversos ensayos, incluyendo a virus como el SARS-CoV (Vincent MJ et al, 2005).

En el tratamiento del dengue, infecciones por el virus chikungunya y profilaxis de influenza este tipo de fármacos no lograron demostrar beneficios antivirales o clínicos y hasta la fecha, no existe evidencia de alta calidad que demuestre que alguna infección viral aguda haya sido tratada con éxito con cloroquina o con hidroxicloroquina en humanos (Walhazzani W et al, 2020).

Ante la aparición de COVID-19 en China, Wang y col (Wang M et al, 2020) evaluaron in vitro, utilizando células en cultivo (Vero E6 cells) varios medicamentos incluida la cloroquina. Se mostró que exponiendo las células a cloroquina antes o después de haber sido infectadas por el virus, se bloqueaba la infección, exhibiendo una concentración efectiva media $CE_{50} = 1,13 \mu\text{M}$, una concentración citotóxica media $CC_{50} > 100 \mu\text{M}$ y un rendimiento viral $SI > 88,50$, es decir un índice de selectividad para bloquear la infección del virus alta y que ocurre a concentraciones micromolares que serían análogas a las que se obtiene en un tratamiento (Wang M et al, 2020).

Basados en estos estudios se testeó cloroquina e hidroxicloroquina, en cultivos de células Vero E6 infectadas con SARS-COV-2, resultados que mostraron que tanto cloroquina como hidroxicloroquina disminuían la replicación viral “in vitro” en forma concentración/dependiente, siendo la hidroxicloroquina más eficaz que la cloroquina.

En febrero de 2020 se realizó en China un ensayo clínico multicéntrico utilizando cloroquina en el tratamiento de pacientes con neumonía asociada a COVID-19, con diferentes grados de gravedad de la enfermedad. Se refiere en la publicación preliminar del trabajo haber realizado el ensayo en más de 100 pacientes. El tratamiento redujo la exacerbación de la neumonía, la duración de los síntomas y el tiempo de “clearance” del virus (Gao J et al, 2020).

En un estudio observacional de casos y controles (Gautret P et al, 2020) se analizó hidroxicloroquina con o sin azitromicina en 100 pacientes hospitalizados con infección confirmada por COVID-19, comparándose con pacientes no tratados en otros centros, o pacientes que se negaron a ser incluidos en el protocolo. Se evaluó como

variable primaria la serología viral negativa a los 6 días. Los pacientes tratados con hidroxiclороquina negativizaron su serología en un 70% (14/20) frente al grupo control 12,5% (2/16), siendo esta diferencia estadísticamente significativa. En el grupo tratado con hidroxiclороquina más azitromicina, hubo una negativización de la serología en 100% de los pacientes (6/6) frente al 57% (8/14) de los tratados con hidroxiclороquina sola. Consideramos que el estudio presenta limitaciones importantes. Por tratarse de un estudio abierto y observacional no permite sacar conclusiones sobre eficacia de la intervención, y además incluye un bajo número de pacientes. La muestra original se calculó en un total de 48 pacientes con COVID-19 (es decir, 24 casos en el grupo de hidroxiclороquina y 24 en el grupo de control), suponiendo una eficacia del 50% de la hidroxiclороquina para reducir la carga viral en el día 7, una potencia estadística del estudio del 85%, con una tasa de error tipo I del 5% y una pérdida del 10% de los pacientes durante el seguimiento. Sin embargo, se incluyen 42 pacientes (en vez de 48), se pierde el seguimiento del 14,3% (n=6) de los pacientes incluidos, por lo que se enroлан 36, un 25% menos del número necesario calculado por los propios autores. Estas fallas metodológicas debilitan la calidad del estudio. A pesar de esto, los resultados de este trabajo son los primeros en mostrar una respuesta razonablemente positiva del tratamiento con cloroquina para una infección viral aguda.

El mismo grupo de investigadores franceses (Gautret P et al. 2020) continuó su estudio inicial de hidroxiclороquina y azitromicina, describiendo una serie de casos de 80 pacientes con COVID-19 admitidos en el hospital y tratados con hidroxiclороquina y azitromicina. Entre los pacientes, el 5% eran asintomáticos, el 41,2% tenía síntomas de infección del tracto respiratorio superior y el 53,8% tenía síntomas de infección del tracto respiratorio inferior.

Se utilizó un sistema de puntaje de riesgo de deterioro (puntaje NEWS) al ingreso por el cual se documentó que el 92% de los pacientes tenía bajo riesgo. La mediana de edad de los pacientes fue de

52.5 años (mínimo 20, máximo 88), 42 eran varones (52.5%), y entre las comorbilidades se encontraba cáncer (6.3%), diabetes (11.2%), enfermedad arterial coronaria (7,5%), hipertensión (16,3%), enfermedades respiratorias crónicas (10%), obesidad (5%) e inmunodepresión (5%). A los pacientes sin contraindicaciones se les ofreció una combinación de 200 mg de sulfato de hidroxiclороquina oral, tres veces al día durante diez días combinados con azitromicina (500 mg el primer día seguido de 250 mg por día durante los próximos cuatro días) y en pacientes con neumonía y puntaje NEWS ≥ 5 , se añadió un antibiótico de amplio espectro (ceftriaxona) a hidroxiclороquina y azitromicina.

Se observó una rápida disminución de la carga viral nasofaríngea (probada por PCRtr) con 83% de negativización en el día 7 y 93% en el día 8. Los cultivos virales de muestras respiratorias fueron negativos en el 97.5% de los pacientes en el día 5. Esto permitió una rápida alta hospitalaria, con una duración media de la internación de cinco días. Se informó que ocurrió 1 muerte (paciente de 86 años) y 3 pacientes fueron derivados a unidades de cuidados intensivos.

Este estudio posee sesgos importantes a considerar, ya que es un estudio observacional de serie de casos sin grupo control. Son pacientes jóvenes en promedio, y la mayoría con enfermedad leve, dejando lugar a la incertidumbre de si la mejoría clínica podría haberse dado sola sin la intervención. Los eventos adversos fueron leves, y el período de hospitalización fue breve, lo que muestra que no era un grupo de pacientes con COVID-19 gravemente enfermos.

Un ensayo clínico controlado aleatorizado realizado por Che y col. en China (Chen Z et al, 2020) destinado a determinar la eficacia de hidroxiclороquina en el tratamiento de 62 pacientes con COVID-19 con neumonía, y criterios de enfermedad leve hallaron que el tiempo de remisión de síntomas se acortaron significativamente en el grupo de tratamiento con HCQ (días promedio y DE fueron 2.2 (0.4) en los grupos de HCQ vs 3.2 (1.3) en el control, $p = 0.0008$). También se encontró una mayor proporción de pacientes con mejoría de

la neumonía (en TC de tórax) en el grupo de tratamiento de HCQ (80.6%, 25 de 31) en relación con el grupo control (54.8%, 17 de 31). Cuatro pacientes en el grupo control desarrollaron enfermedad grave (ninguno en el grupo de tratamiento) y hubo 2 eventos adversos leves en el grupo de HCQ.

Tanto la cloroquina y la hidroxicloroquina pueden causar efectos adversos relacionados con la prolongación del intervalo QT el cual se potencia con la ingesta de medicamentos como azitromicina y fluoroquinolonas. En un estudio publicado recientemente (Silva Borba MG et al, 2020) realizado en Brasil en 81 pacientes, se mostró que los que recibieron dosis altas de cloroquina (600 mg dos veces al día durante 10 días para una dosis total de 12 g), presentaron un alargamiento de 18,9 % del intervalo QT del ECG, con una incidencia de aparición de arritmias ventriculares de un 5,4 %. Los pacientes tratados con dosis bajas (Dosis total de 2.7g) presentaron un alargamiento del QT del 11.1% y un 2.8 % de arritmias ventriculares (diferencias no significativas. Los autores refieren haber observado también una tendencia hacia una mayor mortalidad (39%) con las dosis más altas.

La prevalencia de aumento del intervalo QT en los pacientes que reciben dosis \leq a 400 mg/día en forma crónica es de 17.39% (Daru Rey L et al, 2003). Con su uso limitado a 5 días como es en el COVID-19 se esperaría que este efecto nocivo sea mucho menor, no obstante, este riesgo llevo a la OMS a retirar del estudio multicéntrico “Solidarity” este tipo de fármacos (WHO; 2020b).

Lopinavir/ ritonavir

Lopinavir es un inhibidor de la proteasa antirretroviral utilizado en combinación con ritonavir, y otros antirretrovirales, en el tratamiento de la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH). (Huang X et al, 2015) En modelos in vitro y en animales ha mostrado actividad potencial para otros coronavirus (SARS-CoV y MERS-

CoV) (de Wilde AH et al, 2014; Chan JF et al; 2015). Lopinavir y ritonavir podrían inhibir una proteasa clave para la replicación del virus en el huésped (Liu X et al, 2020).

El lopinavir/ritonavir demostró actividad *in vitro* contra el SARS-CoV, (Chu CM et al, 2004), inhibiendo la replicación del MERS-CoV. En un modelo animal de infección, el tratamiento con lopinavir/ritonavir o IFN-1b se asoció con una mejoría virológica, histológica y clínica frente a placebo (Chan JF et al. 2015).

Los Ensayos clínicos controlado aleatorizado que analizaron la eficacia de lopinavir/ritonavir en pacientes con COVID-19 hospitalizados comparados con placebo resultaron desalentadores. El tratamiento con lopinavir-ritonavir no se asoció con una diferencia en el tiempo de mejoría clínica (1,31 [IC] del 95%, 0,95 a 1,80). La mortalidad a los 28 días fue similar en el grupo de lopinavir-ritonavir y el grupo de atención estándar (19.2% vs. 25.0%). Los porcentajes de pacientes con ARN viral detectable en varios puntos temporales fueron similares. (Cao B et al, 2020).

El ensayo controlado aleatorizado simple ciego, realizado en China denominado ELACOI (Li Y et al. 2020), el 38.1% se deterioró a estado clínico grave / crítico, en comparación con el 14.3% en el brazo control ($p = 0.186$).

Estos resultados llevaron a la OMS a retirar lopinavir-ritonavir del ensayo clínico multicentrico Solidarity que se encuentra fomentado por este organismo (WHO; 2020).

Por lo expuesto, se establece que ninguna de las opciones terapéuticas probadas hasta el momento contra el COVID-19 han resultado eficaces como para recomendar su uso.

Por otro lado existen diversos grupos internacionales abocados al desarrollo de la vacuna, la cual, al momento de la redacción de este documento, no se encuentra disponible.

Dexametasona

El estudio Recovery contrastó el tratamiento estándar de soporte de pacientes críticos con COVID-19 asociado o no a Dexametasona. Los resultados obtenidos muestran que la Dexametasona redujo muertes en pacientes que recibieron ventilación mecánica invasiva (29.0% vs. 40.7%, RR 0.65 [IC 95% 0.51 a 0.82]; $p < 0.001$), y en pacientes que recibieron oxígeno sin ventilación mecánica invasiva (21.5% vs. 25.0 $p = 0.002$), pero no redujo la mortalidad en pacientes que no recibieron soporte respiratorio al azar (17.0% vs. 13.2%, RR 1.22 [IC 95% 0,93 a 1,61]; $p = 0,14$).

Por lo expuesto surge que la Dexametasona es útil en pacientes respirados o con terapia de oxígeno (Horby et al.; 2020)

Existen otros 11 Ensayos clínicos con este fármaco actualmente en marcha en el mundo que no han aportados resultados.

Plasma de Convaleciente

El plasma de convaleciente aporta inmunidad pasiva a aquellos pacientes con COVID-19. El 24 de Marzo de 2020 la FDA ha permitido la utilización del plasma de convalecientes para su manejo clínico de forma experimental.

Existen actualmente varios protocolos en curso en el mundo incluso uno de reciente comienzo en Argentina.

Los estudios finalizados que pueden destacarse son el de NCT04342182 (Gharbharan y col.), en el cual se utilizó plasma en pacientes graves. Estudio suspendido el 3 de Julio por falta de evidencia beneficiosa No hay diferencia en la mortalidad ($p = 0,95$), la estancia hospitalaria ($p = 0,68$) o la gravedad de la enfermedad del día 15 ($p = 0,58$). En España está en marcha un estudio multicéntrico

liderado por el Hospital Puerta de Hierro de Majadahonda de Madrid del cual aún no han aportado resultados publicados.

El estudio ChiCTR2000029757 realizado en China (Li L et al. 2020) mostró una mejoría clínica del 51.9% del grupo de plasma convaleciente (P) vs el 43.1% del grupo control (GC). En enfermedad grave, 91.3% (P) vs 68.2% (GC) $P = .03$. Sin embargo, no hubo diferencias significativas en términos de mortalidad causada por la enfermedad.

Es posible que el uso de plasma de convaleciente en etapas más tempranas de la enfermedad, puedan aportar resultados más alentadores.

Opciones de Inmunidad Activa. Las vacunas

Actualmente existen 140 proyectos monitoreados por OMS contra COVID-19 que involucran a las vacunas. 18 ya están siendo probadas en seres humanos en ensayos clínicos.

Existen varios modelos para el desarrollo de las mismas: utilizando ARN viral; utilizar un vector viral; utilizar una partícula viral para la elaboración, entre otros.

Tres son los desarrollos más avanzados al momento de la escritura de este texto.

La desarrollada por la compañía Sinovac Biotech (China) que está basada en partículas inactivadas de COVID-19. Ya se realizó la fase I y II con 743 voluntarios y no ha mostrado efectos adversos. La fase III incluye a China, y como país vecino a Brasil (en el cual se enrolarán 9.000 profesionales de la salud en seis estados brasileños, que recibirán dos dosis de la vacuna que la llamen CoronaVac).

Otra de las opciones desarrolladas es la llamada ChAdOx1 nCoV-19 de Universidad de Oxford, que es una vacuna creada a partir de un virus genéticamente modificado que causa resfriado común en chimpancés. Los estudios previos muestran que un 90% de las personas desarrollaron anticuerpos neutralizantes después de una dosis.

Sin embargo se anunció que el 70% de los voluntarios desarrolló fiebre o cefalea. Actualmente se encuentra en desarrollo la fase III en la cual se están enrolando a 30.000 personas en EE.UU., 2.000 en Sudáfrica y 5.000 en Brasil.

La vacuna desarrollada por Moderna (Estados Unidos) se denomina mRNA-1273. Es una vacuna que consiste en utilizar un pequeño fragmento del código genético del coronavirus que se inyecta en el paciente. Es esta la vacuna que se ha presentado como protocolo para iniciar el testeo en Argentina.

Ensayos Clínicos que actualmente se están llevando adelante en Argentina

Existen actualmente en Argentina (Julio de 2020), 12 Ensayos Clínicos en desarrollo autorizados por ANMAT bajo la disposición 6677/10 con fines registrales. Estos estudios son:

- Sarilumab. EFC16844 Estudio adaptativo de fase 3, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo para evaluar la eficacia y la seguridad de sarilumab en pacientes hospitalizados por COVID19
- Baricitinib: I4V-MC-KHAA: Un Estudio de Fase 3, randomizado, doble ciego, controlado con placebo, de grupos paralelos de Baricitinib en pacientes con infección por COVID-19
- Otilimab. 214094 - Estudio randomizado, doble ciego, controlado con placebo, en el que se evalúa la seguridad y la eficacia de otilimab intravenoso en pacientes con enfermedad pulmonar severa relacionada con COVID-19.
- Acalabrutinib. Estudio de fase 2, abierto, aleatorizado para evaluar la eficacia y seguridad de Acalabrutinib agregado al mejor tratamiento de apoyo versus el mejor tratamiento de apoyo en pacientes hospitalizados con COVID-19.
- Sirukumab: CNTO136COV2001: Estudio aleatorizado, de fase 2, doble ciego, controlado con placebo para evaluar la eficacia y

la seguridad de Sirukumab en la enfermedad severa o crítica confirmada de COVID-19. FASE 2.

- SAR443122 (inhibidor de proteína quinasa de interacción con el receptor (RIPK) 1. PDY16879: Estudio de fase 1b, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo para evaluar la seguridad y el efecto inmunomodulador del inhibidor de RIPK1 SAR443122 en pacientes hospitalizados con COVID-19 grave.

- Ivermectina oral: Estudio piloto de prueba de concepto de la eficacia de ivermectina en la reducción de la replicación de SARS-Cov-2 en estadios tempranos de COVID-19.

- TAF/FTC (Emtricitabina/Tenofovir alafenamida) (Originalmente para tratar la Hepatitis B. Es un inhibidor de la transcriptasa inversa del nucleótido del virus de la hepatitis B). Ensayo clínico de profilaxis pre-exposición de Covid-19 en personal sanitario con TAF/FTC / Fase 3.

- Ruxolitinib. CINC424J12301: “Estudio de fase 3, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico para evaluar la eficacia y la seguridad de ruxolitinib en pacientes con síndrome de liberación de citoquinas asociado a COVID-19 (RUXCOVID).”

- Budesonida. Tratamiento con corticoides inhalados en enfermos COVID19 ingresados por neumonía.

- Vacunas de ARN del SARS-COV-2. Estudio de fase 1/2/3, controlado con placebo, aleatorizado, con enmascaramiento para el observador, de búsqueda de dosis para evaluar la seguridad, tolerabilidad, inmunogenia y eficacia de posibles vacunas de ARN del SARS-Cov-2 frente a la COVID-19 en adultos sanos.

- INM005 (suero equino hiperinmune). Estudio fase 2/3, adaptativo, randomizado, controlado, doble ciego para estudiar la farmacocinética, la eficacia y la seguridad del suero equino hiperinmune (INM005) en pacientes adultos con enfermedad moderada a severa confirmada SARS-CoV2.

Existen otros protocolos en desarrollo autorizados por el Ministerio de Salud de la Nación, que no tienen fines registrales. Estos estudios son:

a) Solidarity que es un estudio multicéntrico que involucra Remdesivir; Lopinavir/Ritonavir; Hidroxicloroquina; Interferón (actualmente Hidroxicloroquina se ha quitado del mismo);

b) El estudio en el que se administra Colchicina e involucra al personal de salud (Estudio llevado adelante por Sanatorio Parque de Rosario);

b) El estudio PREPARE-IT que utiliza EPA-AMR101 (ácido eicosapentaenoico) que es un componente del Omega-3 del aceite de pescado Estudio clínico. Científicos de Rosario con la Universidad de Harvard;

d) El estudio de evaluación de la actividad terapéutica del Plasma de Convaleciente (CONICET).

Asimismo existen estudios protocolos autorizados por las provincias como el NCT04382768. Este protocolo no es un Ensayo Clínico Controlado (solo tiene una rama de estudio). La intervención es Ibuprofeno hipertónico inhalado 50 mg. Esta llevándose adelante en la provincia de Córdoba con el aporte de la empresa Química Luar. Comenzó el 1er de mayo y finalizará en enero de 2021.

REFLEXIONES FINALES

La pandemia provocada por SARS-CoV-2, es una situación de emergencia con impacto sanitario, económico, cultural y social que afecta a toda la humanidad. El comportamiento del virus, la forma en que su contagio se hace presente en una Comunidad, los rebrotes y los picos esporádicos del COVID-19 hacen que esta pandemia sea especial y única no solo en el último siglo. Entendemos entonces, que se deben considerar seriamente los factores íntimamente asociados a la gravedad de la pandemia, a saber:

- Mejora del nivel de vida de las poblaciones marginales y de extrema pobreza; no se puede pretender que las enfermedades en general y los virus en particular, no circulen libremente si las condiciones de vida de los habitantes, es precaria.
- Promoción y aseguramiento de aspectos básicos de infraestructura: Agua potable, cloacas, energía, atención médica, medios de transporte, disposición de residuos, etcétera; (de poco sirve transmitirle a la gente que se deben lavar las manos, sino disponen del agua potable para hacerlo).

- Disponibilidad de sistemas nacionales integrados de salud que garanticen la más amplia cobertura médica de los países.

Con el advenimiento de la pandemia de COVID-19, cobra vital importancia el concepto UNA SOLA SALUD. Estrategia mundial para aumentar la comunicación y la colaboración interdisciplinaria en el cuidado de la salud de las personas, los animales y el medio ambiente, entendiendo que todas están ligadas entre sí. La interrelación entre estos tres campos acelera los avances biomédicos, mejora la salud pública, amplía la base de conocimientos científicos y optimiza la formación y el cuidado médico, con el consecuente resultado de salvar vidas.

Las escuelas de medicina y medicina veterinaria deben incluir dentro de los planes de estudio (pre y postgrado) un espacio académico donde se haga énfasis en la prevención y atención de epidemias y/o pandemias. Para que dicho esfuerzo cumpla con el objetivo de crear conciencia en los nuevos profesionales, el tema debe tener presencia transversal en otros espacios académicos relacionados durante el transcurso de la carrera profesional.

Es de fundamental importancia siempre, pero sobre todo ante emergencias como puede ser una epidemia y/o pandemia, que los medios de comunicación escritos, orales y otros, colaboren evitando por todos los medios, la difusión de noticias falsas y consejos que no hayan sido avalados por las autoridades sanitarias correspondientes. Por otra parte, el periodismo, no debiera limitarse difundir noticias, sino que tiene el deber de formar una opinión sana.

REFERENCIAS

- ACR Recommendations for the use of Chest Radiography and Computed Tomography (CT) for Suspected COVID-19 Infection <https://www.acr.org/Advocacy-and-Economics/ACR-positionStatements/Recommendations-for-Chest-Radiography-and-CT-for-SuspectedCOVID19-Infection> (Accessed on April 01, 2020).
- Alberta Health Services. COVID-19 Scientific Advisory Group Rapid Evidence Report, May 12, 2020.
- Alcantara Munoz, P.A., Ortiz Diaz, F., Maestro Savedra, F. (2020). Coronavirus y manifestaciones cutáneas. En.: amf-sem-fyc.com/web/article_ver.php?id=2650, 2020.
- Alex W H Chin, Julie T Schu, Mahen R A Perera, Kenrie P Y Hui, Hui-LingYen, Michael C Echan, Malik Peiris, Leo L M Poon. Stability of SARS-CoV-2 in different environmental conditions. *The Lancet Microbe*, 2 April 2020.
- Andersen, K.G., Rambaut, A., Lipkin, W.I., Edward C. Holmes. The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nat Med* 26, 450–452 (2020).
- Ansari S.A., Springthorpe V.S., Sattar S.A., Rivard S., Rahman M. Potential role of hands in the spread of respiratory viral infections: studies with human parainfluenza virus 3 and rhinovirus 14. *J Clin Microbiol.* 1991; 29: 2115-2119
- Arabi, Y. M. et al. Feasibility of using convalescent plasma immunotherapy for MERS- CoV infection, Saudi Arabia. *Emerg. Infect. Dis.* 22, 1554 (2016).
- Arentz M, Yim E, Klaff L, et al. Characteristics and Outcomes of 21 Critically Ill Patients With COVID-19 in Washington State. *JAMA* <2020.
- Assiri, A., Al-Tawfiq, J.A., Al-Rabeeh, A.A. Al-Rabiah, F.A., Al-Hajjar, Al-Barrak, S. A., et al. Epidemiological, demo-

- graphic, and clinical characteristics of 47 cases of Middle East respiratory syndrome coronavirus disease from Saudi Arabia: a descriptive study. *Lancet Infect. Dis.*, 13 (2013), pp. 752-761
- Bean B., Moore B.M., Sterner B., Peterson L.R., Gerding D.N., Balfour H.H. Survival of influenza viruses on environmental surfaces *J Infect Dis.* 1982;146:47-51.
 - Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Preliminary Report. *N Engl J Med* 2020 May 22; NEJMoa2007764. doi: 10.1056/NEJMoa2007764.
 - Bulletin of the World Health Organization 2019;97:583-584. doi: <http://dx.doi.org/10.2471/BLT.19.010919>.
 - Bulletin of the World Health Organization 2018;96:444-445.
 - Bournazos, S., DiLillo, D. J. & Ravetch, J. V. The role of Fc- Fc gammaR interactions in IgG- mediated microbial neutralization. *J. Exp. Med.* 212, 1361– 1369 (2015).
 - Burke RM, Midgley CM, Dratch A, et al. Active Monitoring of Persons Exposed to Patients with Confirmed COVID-19 - United States, January-February 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69:245.
 - Bulletin of the Atomic Scientist, Press release, Washington DC, January 23, 2020.
 - Cao J, Tu WJ, Cheng W, et al. Clinical Features and Short-term Outcomes of 102 Patients with Corona Virus Disease 2019 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis* 2020.
 - Cao B, Wang Y, Wen D et al. Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 382:1787-1799.
 - Carbonnelle, E., Zahar JR, Brichler, S, Yves Cohen. SARS-COV-2. was already spreading in France in late December 2019. *International Journal of Antimicrobial Agents* (2020).
 - CDC COVID-19 Response Team. Severe Outcomes Among Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) - United

- States, February 12-March 16, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69:343.
- CDC, Evaluating and Testing Persons for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-nCoV/hcp/clinical-criteria.html> (Accessed on March 25, 2020).
 - Chan JF, Yao Y, Yeung ML, Deng W, Bao L, Jia L, et al. Treatment With Lopinavir/Ritonavir or Interferonbeta1b Improves Outcome of MERS-CoV Infection in a Nonhuman Primate Model of Common Marmoset. *The Journal of infectious diseases* 2015; 212: 1904-1913 192.
 - Chen H , Guo J , Wang C , Luo F , Yu X , Zhang W , et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *Lancet* 2020;395(10226):809–15.
 - Chen W, Lan Y, Yuan X, et al. Detectable 2019-nCoV viral RNA in blood is a strong indicator for the further clinical severity. *Emerg Microbes Infect* 2020; 9:469.
 - Chen T, Wu D, Chen H, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ* 2020; 368.
 - Chen Z, Hu J, Zhang Z., Jiang S, Han S, Yan D, et al. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. *MedRxiv*, April 10, 2020 doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.22.20040758>).
 - Chen, J. et al. Cellular immune responses to severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV) infection in senescent BALB/c mice: CD4+ T cells are important in control of SARS-CoV infection. *J. Virol.* 84, 1289–1301 (2010).
 - Cheng, Y. et al. Use of convalescent plasma therapy in SARS patients in Hong Kong. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 24, 44–46 (2005).

- Cho SY , Kang JM , Ha YE , Park GE , Lee JY , Ko JH , et al. MERS-CoV outbreak following a single patient exposure in an emergency room in South Korea: an epidemiological outbreak study. *Lancet* 2016;388:994–1001.
- Chu, K. H. et al. Acute renal impairment in coronavirus-associated severe acute respiratory syndrome. *Kidney Int.* 67, 698–705 (2005).
- Chu CM, Cheng VC, Hung IF, et al. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings. *Thorax* 2004; 59: 252-256.
- Cohen, J. Can an anti- HIV combination or other existing drugs outwit the new coronavirus? *Science* <https://www.sciencemag.org/news/2020/01/can-antihivcombination-or-other-existing-drugs-outwit-newcoronavirus>. (2020).
- CORIMUNO-19. Tocilizumab improves significantly clinical outcomes of patients with moderate or severe COVID-19 pneumonia. 2020. Disponible en: <https://pipelinereview.com/index.php/2020042874458/Antibodies/Tocilizumab-improves-significantly-clinical-outcomes-of-patients-with-moderate-or-severe-COVID-19-pneumonia.html>
- Corman, V.M., Lienau, J., and Witzenthat, M.. Coronaviruses as the cause of respiratory infections. *Internist (Berl.)* 60, 1136–1145, 2019.
- Cruz TA, Zeichner SL. COVID-19 in children: initial characterization of the pediatric disease. *Pediatrics* (2020).
- Cui Y, Tian M, Huang D, et al. A 55-Day-Old Female Infant infected with COVID 19: presenting with pneumonia, liver injury, and heart damage. *J Infect Dis* 2020.
- Darnell, M., Subbarao, K., Feinstone, S. and Taylor D. Inactivation of the coronavirus that induces severe acute respiratory syndrome, SARS-CoV. *J Virol Methods.* 2004 Oct; 121(1): 85–91).

- Daru Rey L, Berneck A, Gonçalves L. et al., ECG QT Interval Prolongation in Rheumatic Patients using Antimalarial Drugs *Rev Bras Reumatol* 43, 5: 75-8, 2003.
- de Wit E, Feldmann F, Cronin J, et al. Prophylactic and therapeutic remdesivir (GS-5734) treatment in the rhesus macaque model of MERS-CoV infection. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2020;117:6771-6776.
- de Wilde AH, Jochmans D, Posthuma CC, Zevenhoven-Dobbe JC, van Nieuwkoop S, Bestebroer TM, et al. Screening of an FDA-approved compound library identifies four small-molecule inhibitors of Middle East respiratory syndrome coronavirus replication in cell culture. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58: 4875-4884.
- Deming, D. 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. Published online 2006 Dec 26. doi: 10.1371/journal.pmed.0030525
- Deslandes, A., Berti, V, Tandjaoui-Lambotte, Y, Chakib Alloui, et al. *Int J Antimicrob Agents.* 2020 Jun; 55(6): 106006.
- Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F, Jiang Z, et al. Epidemiological characteristics of 2143 pediatric patients with 2019 coronavirus disease in China. *Pediatrics.* 2020; doi: 10.1542/peds.2020-0702.
- Doremalen N van et. al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *The New England Journal of Medicine N Engl J Med* 2020; 382:1564-1567.
- Doremalen van N, Bushmaker T, Morris DH, et al. Centers for Disease Control and Prevention. Interim Clinical Guidance for Management of Patients with Confirmed 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV) Infection, Updated February 12, 2020.
- Drosten, C. et al. Transmission of MERS- coronavirus in household contacts. *N. Engl. J. Med.* 371, 828-835 (2014).

- Duddu, P. Coronavirus treatment: vaccines/drugs in the pipeline for COVID-19. Clinical Trials Arena. <https://www.clinicaltrialsarena.com/analysis/coronavirusmers-cov- drugs/> (2020).
- Endo, A. CMMID COVID-19 Working Group, Abbott S, Kucharski AJ, Funk S. Estimating the overdispersion in COVID-19 transmission using outbreak sizes outside China. Wellcome Open Res 2020; 5: 67.
- European Medicines Agency. Summary on compassionate use: Remdesivir Gilead. April, 2020 (https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/summarycompassionate-use-remdesivir-gilead_en.pdf. opens in new tab).
- Fauci, Anthony, Dr. Anthony Fauci on “Face the Nation,” February 16, 2020 JAVMA interview, February 26, 2020.
- Fehr, A.R., Channappanavar, R., and Perlman, S. Middle East Respiratory Syndrome: Emergence of a Pathogenic Human Coronavirus. Annu. Rev. Med. 68, 387–399, 2017.
- 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 Feb 19 [Epub ahead of print]. doi: 10.5582/bst.2020.01047)
- Garcia de Jesus, E., Sciences News, May 19, 2020.
- Garcia., E., Brardinell, J. Ministerio de Salud, Pcia. de Bs. As. Comunicación personal, Junio 4, 2020.
- Guías NIH: tratamiento de COVID-19. Tratamiento farmacológico, Mayo 2020 <https://empendium.com/manualmibe/covid19/236983.guias-nih-tratamiento-decovid-19-tratamiento-farmacologico>. <https://covid19treatmentguidelines.nih.gov/> (21.04.2020)
- Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, et al. Severe acute respiratory syndromerelated coronavirus: The species and its viruses – a statement of the Coronavirus Study Group. bioRxiv February 12, 2020.

- Government of the Republic of Korea. Flattening the curve on COVID-19: how Korea responded to a pandemic using ICT. Seoul: Government of Korea, 2020.
- Guan Y, Zheng, B J, He Y Q, Liu, X L Zhuang Z X, et al., (2003). Isolation and Characterization of Viruses Related to the SARS Coronavirus From Animals in Southern China. *Science* 2003 Oct 10; 302(5643):276-8.
- Guan, W. J. et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N. Engl. J. Med.* <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032> (2020).
- Guaraldi G, Meschiari M, Cozzi-Lepri A, Milic J, Tonelli R, Menozzi M, et al. Tocilizumab in patients with severe COVID-19: a retrospective cohort study. *The Lancet Rheumatology* Published: June 24, 2020 DOI: [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30173-9](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30173-9).
- Gautret P, Lagier J, Parola P , Hoang V , Meddeb L , Mailhe M , et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2020; doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105949>
- Gautret P, Lagier J, Parola P, Thuan Hoang V, Meddeb L , Sevestre J, et al. Clinical and microbiological effect of a combination of hydroxychloroquine and azithromycin in 80 COVID-19 patients with at least a six-day follow up: A pilot observational study. *Travel Med Infect Dis* 2020 Apr 11 : 101663. doi: 10.1016/j.tmaid.2020.101663
- Gharbharan A et al. Convalescent Plasma for COVID-19. A randomized clinical trial. *BMJ*, 2020 medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.07.01.20139857>
- Guaraldi G, Meschiari M, Cozzi-Lepri A, Milic J, Tonelli R, Menozzi M, et al. Tocilizumab in patients with severe COVID-19: a retrospective cohort study. *The Lancet Rheumatology*

Published: June 24, 2020 DOI: [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30173-9](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30173-9).

- Guideline for the collection of clinical specimens during field investigation of outbreaks WHO/CDS/CSR/EDC/200.4 (https://www.who.int/ihr/publications/WHO_CDS_CSR_EDC_2000_4/en/)
- Han X, Cao Y, Jiang N, et al. Novel Coronavirus Pneumonia (COVID-19) Progression Course in 17 Discharged Patients: Comparison of Clinical and ThinSection CT Features During Recovery. *Clin Infect Dis* 2020.
- Henderson M. End of Sars as a deadly threat. 21 Feb 2005. www.timesonline.co.uk/printFriendly/0,,1-3-1493050,00.html (accessed 29 Jun 2006).
- Hermine, O., Mariette, X., Tharaux, P.L. et al., 2020 Tocilizumab improves significantly clinical outcomes of patients with moderate or severe COVID-19 pneumonia. 2020. Disponible en: <https://pipelinereview.com/index.php/2020042874458/Antibodies/Tocilizumab-improves-significantly-clinical-outcomes-of-patients-with-moderate-or-severe-COVID-19-pneumonia.html>
- Ho, M. S. et al. Neutralizing antibody response and SARS severity. *Emerg. Infect. Dis.* 11, 1730–1737 (2005).
- Horby P & Landray M. Effect of Dexamethasone in Hospitalized Patients with COVID-19 – Preliminary Disponible en: Report <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.06.22.20137273v1.full.pdf>
- Hu Z, Song C, Xu C, et al. Clinical characteristics of 24 asymptomatic infections with COVID-19 screened among close contacts in Nanjing, China. *Sci China Life Sci* 2020.
- Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395:497.

- Huang X, Xu Y, Yang Q, et al., Chen J, Zhang T, Li Z, et al. Efficacy and biological safety of lopinavir/ritonavir based anti-retroviral therapy in HIV-1 infected patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Scientific reports* 2015; 5: 8528).
- Hussin A. RothanSiddappa N. Byrareddy, 2020. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *Journal of Autoimmunity*, Volume 109, May 2020.
- Infectious Diseases Society of America. COVID-19 Prioritization of Diagnostic Testing. <https://www.idsociety.org/globalassets/idsa/public-health/covid-19prioritization-of-dx-testing.pdf> (Accessed on March 22, 2020).
- Infobioquímica.org. OMS recomienda a los países buscar casos de COVID-19, 29 Mayo, 2020.
- Istituto Superiore di Sanità, CS N°39/2020 - Studio ISS su acque di scarico, a Milano e Torino Sars-Cov-2, Junio, 2020.
- 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*, Available online 17 June 2020.
- Japanese National Institute of Infectious Diseases. Field Briefing: Diamond Princess COVID-19 Cases, 20 Feb Update. <https://www.niid.go.jp/niid/en/2019ncov-e/9417-covid-dp-fe-02.html>
- Jian-Min Jin, Peng Bai, Wei He, Fei Wu, Xiao-Fang Liu, De-Min Han, Shi Liu and Jin-Kui Yang. Gender differences in patients with COVID-19: Focus on severity and mortality. *Frontiers in Public Health*, April 29, 2020.
- Jing Yuan, Shanglong Kou, Yanhua Liang, JianFeng Zeng, Yanchao Pan., PCR Assays Turned Positive in 25 Discharged COVID-19 Patients. *Clinical Infectious Diseases*, April 8, 2020.
- Johnson, R. F. et al. 3B11-N, a monoclonal antibody against MERS- CoV, reduces lung pathology in rhesus monkeys following intratracheal inoculation of MERSCoV Jordan- n3/2012. *Virology* 490, 49–58 (2016).

- Juanjuan Zhao Jr., Quan Y. et. al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019. *Clinical Infectious Diseases*, March 28, 2020.
- Kampf, G., Todt, D., Pfaender, S., Steinmann. E. Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agents. *The Journal of hospital infection*. Vol. 104, issue 3, P 246-251, March 2020.
- Kaneko, Y., Nimmerjahn, F. & Ravetch, J. V. Anti- inflammatory activity of immunoglobulin G. resulting from Fc sialylation. *Science* 313, 670–673 (2006).
- Karlsten T, et al. The ABO blood group locus and a chromosome 3 gene cluster associate with SARS-CoV-2 respiratory failure in an Italian-Spanish genomewide association analysis. *medRxiv* 2020. doi:<https://doi.org/10.1101/2020.05.31.20114991>.
- Keeling, MJ, Hollingsworth, TD, Read JM., The efficacy of contact tracing for the containment of the 2019 novel coronavirus (COVID-19). *MedRxiv* 2020; published online Feb 17. DOI:10.1101/2020.02.14.20023036.
- Kenneth McIntosh, MD. Section Editor:Martin S Hirsch, MD- Deputy Editor:Allyson Bloom, MD. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Epidemiology, virology, clinical features, diagnosis, and prevention (2020) UPTODATE. Last update April 30, 2020.
- 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.
- Kliegman R.M., St Geme J.W., Blum N.J., Shah S.S., Takser R.C., Wilson K.M. *Textbook of pediatrics*. Edition 20. Elsevier; Philadelphia, PA:2020.
- Kucharski, A, Klepac, P, Conlan, A, Kissler, S, Tang, ML, Fry, H, et al. Effectiveness of isolation, testing, contact tracing, and physical distancing on reducing transmission of SARS-CoV-2 in

- different settings: a mathematical modelling study *Lancet* 2020; 30457-6. [https://doi.org/10.1016/S14733099\(20\)30457-6](https://doi.org/10.1016/S14733099(20)30457-6).
- Kwok YL, Gralton J., McLaws ML. Face touching: a frequent habit that has implications for hand hygiene. *Am. J Infect Control.* 2015 Feb; 43(2):112-4.
 - Laboratory biorisk management for laboratories handling human specimens suspected or confirmed to contain novel coronavirus: Interim recommendations. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2013. (https://www.who.int/csr/disease/coronavirus_infections/Biosafety_InterimRecommendations_NovelCoronavirus_19Feb13.pdf)
 - Lam, T.T., Shum, M.H., Zhu, H. et al. Identifying SARS-CoV-2 related coronaviruses in Malayan pangolins. *Nature* 26, March 2020.
 - Leclerc Q J, Fuller NM, Knight LE, CMMID COVID-19 Working Group, Funk S, Knight GM. What settings have been linked to SARS-CoV-2 transmission clusters? *Wellcome Open Res* 2020; 5: 83.
 - Lee Shiu Hung (2003). The SARS epidemic in Hong Kong: what lessons have we learned?. *Journal of the Royal Society of Medicine*, August 2003, 96 (8):374378.
 - Lee, N., Hui, D., Wu, A., Chan, P., Cameron, P., Joynt, G.M., et al. A major outbreak of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *N. Engl. J. Med.*, 348 (2003), pp. 1986-199.
 - Lei, J., Li, X. Li, J., Qi., X., CT imaging of the 2019 novel coronavirus (2019nCoV) pneumonia, *Radiology* (2020) 200236.
 - Lessler J , Reich NG , Brookmeyer R , Perl TM , Nelson KE , Cummings DA . Incubation periods of acute respiratory viral infections: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 2009;9:291–300
 - Li W, Shi Z, Yu M, Ren W, Smith C. et al., (2005). Bats are natural reservoirs of SARS-like coronaviruses. *Science*. 2005 Oct 28;310(5748):676-9.

- Li, R. et al.. Analysis of angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) from different species sheds some light on cross-species receptor usage of a novel coronavirus 2019-nCoV, *J Infect*, 80: 469-96. 2020.
- Li Y, Xie Z, Lin W, et al. An exploratory randomized, controlled study on the efficacy and safety of lopinavir/ritonavir or arbidol treating adult patients hospitalized with mild/moderate COVID-19 (ELACOI). medRxiv 2020 doi: 10.1101/2020.03.19.20038984).
- Li L, Zhang W, Hu Y, et al. Effect of Convalescent Plasma Therapy on Time to Clinical Improvement in Patients With Severe and Life-threatening COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. . doi:10.1001/jama.2020.10044
- Lisheng Wang, Yiru Wang, Dawei, Qingquan Liu, (2020). Review of the 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2) based on current evidence. *International Journal of Antimicrobial Age*. 14 March 2020
- Liu Y, Yan LM, Wan L, et al. Viral dynamics in mild and severe cases of COVID19. *Lancet Infect Dis* 2020.
- Liu, L. et al. Anti- spike IgG causes severe acute lung injury by skewing macrophage responses during acute SARS- CoV infection. *JCI Insign*, Feb 21, 2019.
- Liu X, Wang XJ. Potential inhibitors for 2019-nCoV coronavirus M protease from clinically proven medicines. *J Genet Genomics* 2020 Feb 13. [Epub ahead of print] PMID: 32173287.
- Lu, R., Zhao, X., Li, J., et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet* 2020; 395:565.
- Ludvigsson, J.F. Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. *Acta Paediatr.* (2020).
- Marta Pérez-Sancho, Víctor Briones Dieste, Elías F. Rodríguez Ferri, Julio Álvarez Sánchez y Lucas Domínguez Rodríguez.

SARS-CoV-2 y animales domésticos. Revista VISAVET – Centro de Vigilancia Sanitaria Veterinaria. Univ. Complutense. 11 de abril de 2020.

- Matricardi P.M., Dal Negro R.W., Nisini R. The first, holistic immunological model of COVID-19: implications for prevention, diagnosis, and public health measures. *Pediatric Allergy Immunology*, May 2, 2020.
- Mehta P., McAuley D.F., Brown M., et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* 2020; 395:1033.
- Mulangu S, Dodd LE, Davey RT Jr, et al. A randomized, controlled trial of Ebola virus disease therapeutics. *N Engl J Med* 2019;381:2293-2303.
- Nie, Y. et al. Neutralizing antibodies in patients with severe acute respiratory syndrome- associated coronavirus infection. *J. Infect. Dis.*190, 1119–1126 (2004).
- News. FDA approves COVACTA trial, 2020, for RA drug Actemra in COVID-19 patients, 24 March 2020. <https://www.pharmaceutical-business-review.com/news/covacta-trial-actemra-covid-19/>
- Nimmerjahn, F., Ravetch, J.V. Fc gamma receptors as regulators of immune responses. *Nat. Rev. Immunol.* 8, 34–47 (2008).
- Office for National Statistics, England and Wales, Coronavirus (COVID-19) related deaths by occupation, England and Wales: deaths registered up to and including 20 April 2020.
- Oh, H. L. J., Gan, K.E. S., Bertoletti, A. & Tan, Y. J. Understanding the T cell immune response in SARS coronavirus infection. *Emerg. Microbes. Infect.* 1, 23 (2012).
- OIE, 2020a. The Call OIE Advisory Group On COVID-19 AND ANIMALS 31 March 2020.
- OIE. 2020b. Questions and Answers on the 2019 Coronavirus Disease (COVID19) update 01/04/2020. Onder G, Rezza G,

- Brusaferro S. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. *JAMA* 2020.
- Peak CM, Kahn R, Grad YH, et al. Individual quarantine versus active monitoring of contacts for the mitigation of COVID-19: a modelling study. *Lancet Infect Dis* 2020; published online May 20. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30361-3](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30361-3).
 - PAHO, Ongoing Living Update of Potential COVID-19 Therapeutics: summary of rapid systematic reviews. Rapid Review – June 16th, 2020.
 - PAHO, Remdesivir Para El Tratamiento De Infeccion Por COVID-19 Informe de Revisión Rápida, 18 Mayo 2020.
 - 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; :200370.
 - Park, W. B. et al. Kinetics of serologic responses to MERS coronavirus infection in humans, South Korea. *Emerg. Infect. Dis.* 21, 2186–2189 (2015).
 - Passanisi, S, Lombardo, F, Salzano G. et. al. Are children most of the submerged part of SARS-CoV-2 iceberg? *Frontiers in Pediatrics*, April 30, 2020.
 - Peccia, J., Zulli A., Brackney, D.E., Grubaugh, N.D., Kaplan, E., CasanovasMassana, A., Ko, A.I, et. al. SARS-CoV-2 RNA concentrations in primary municipal sewage sludge as a leading indicator of COVID-19 outbreak dynamics. *BMJ*, Yale Univ. <https://doi.org/10.1101/2020.05.19.20105999>, May 22, 2020.
 - Peiris, J. S. et al. Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus- associated SARS pneumonia: a prospective study. *Lancet* 361, 1767–1772 (2003).
 - Perlman S. Another Decade, Another Coronavirus. *N Engl J Med* 2020; 382:760.
 - Phan, L.T., Nguyen, T.V. Luong, Q.C., Nguyen, T.V., Nguyen, H.T Le, H.Q. et al. (2020). Importation and human-to-human

- transmission of a novel coronavirus in Vietnam. *N. Engl. J. Med.* (2020).
- Qiu H, Wu J, Hong L, et al. Clinical and epidemiological features of 36 children with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Zhejiang, China: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis* 2020.
 - Qiu, M. et al. Antibody responses to individual proteins of SARS coronavirus and their neutralization activities. *Microbes Infect.* 7, 882–889 (2005).
 - Qun Li, M., Xuhua Guan, Peng Wu,,nXiaoye Wang, et al., 2020. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus–Infected Pneumonia. *N. Engl J. Med.*, January 29, 2020.
 - Qun Li, Xuhua Guan, Peng Wu, Xiaoye Wang, Lei Zhou, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus–Infected Pneumonia. *The New England Journal of Medicine*, January 29, 2020 Ren, L.L., Ye-Ming Wang, Wu, Z.Q, Xiang, Z.C., Guo, L., Xu, T. et al., Identification of a novel coronavirus causing severe pneumonia in human: a descriptive study. *Chin Med J (Engl)* May 5;133(9):1015-1024, 2020.
 - Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID2019). February 16-24, 2020. <http://www.who.int/docs/defaultsource/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf> (Accessed on March 04, 2020).
 - Roberts, A. et al. A mouse-adapted SARS–coronavirus causes disease and mortality in BALB/c mice. *PLoS Pathog.* 3, e5 (2007).
 - Rokni M, Ghasemi V, Tavakoli Z. Immune responses and pathogenesis of SARS-CoV-2 during an outbreak in Iran. *Rev Med Virol.* Apr 8, 2020.
 - Sajadi MM, Habibzadeh P, Vintzileos A, Shokouhi S, Miralles-Wilhelm F, Amoroso A. Temperature, Humidity and Latitude Analysis to Predict Potential Spread and Seasonality for COVID-19 [Internet]. Rochester, NY: Social Science Research Network; 2020 mar [citado 25 de marzo de 2020].

- Sheahan TP, Sims AC, Graham RL, et al. Broad-spectrum antiviral GS-5734 inhibits both epidemic and zoonotic coronaviruses. *Sci Transl Med* 2017;9(396):eaal3653-eaal3653.
- 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;11:222-222.
- Shen C, Wang Z, Zhao F, et al. Treatment of 5 Critically Ill Patients With COVID19 With Convalescent Plasma. *JAMA* 2020.
- Shi H, Han X, Jiang N, et al. Radiological findings from 81 patients with COVID19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Infect Dis* 2020; 20:425.
- Shi S, Qin M, Shen B, et al. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol* 2020.
- Shin, H. S. et al. Immune responses to Middle East respiratory syndrome coronavirus during the acute and convalescent phases of human infection. *Clin. Infect. Dis.* 68, 984–992 (2019).
- Silva Borba MG, Fonseca Almeida Val F, Sousa Sampaio V, Araujo Alexandre M, Cardoso Melo G. et al. Chloroquine diphosphate in two different dosages as adjunctive therapy of hospitalized patients with severe respiratory syndrome in the context of coronavirus (SARS-CoV-2) infection: Preliminary safety results of a randomized, double-blinded, phase IIb clinical trial (Cloro-Covid-19 Study) doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.07.20056424> 2020.
- Tan, Y. J. et al. Profiles of antibody responses against severe acute respiratory syndrome coronavirus recombinant proteins and their potential use as diagnostic markers. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* 11, 362–371 (2004).
- 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; 26.

- Tang X, Wu C, Li X, et al. On the origin and continuing evolution of SARS-CoV-2. *National Science Review* 2020.
- Temperton, N. J. et al. Longitudinally profiling neutralizing antibody response to SARS coronavirus with pseudotypes. *Emerg. Infect. Dis.* 11, 411–416 (2005).
- 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.
- Tucker, K., M., Alvarez, R. Trinity: The most significant hazard of the entire Manhattan Project. July 15, 2019. <https://thebulletin.org/2019/07/trinity-the-mostsignificant-hazard-of-the-entire-manhattan-project/>
- Vaira LA, Salzano, G., Deiana, G., De Riu, G. Anosmia and Ageusia: Common Findings in COVID-19 Patients. *Laryngoscope.* Apr 1, 2020.
- Vincent MJ, Bergeron E, Benjannet S, et al. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. *Virology* 2005, 2: 69 doi:10.1186/1743422X-2-69 9
- Waldman FM, Koblin DD, Lampe GH, et al. Hematologic effects of nitrous oxide in surgical patients. *Anesth Analg* 1990; 71:618.
- Walhazzani W, Møller M, Arabi Y, Loeb M, Gong M, Fan E, et al. Surviving Sepsis Campaign: Guidelines on the Management of Critically Ill Adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *European Society of Intensive Care Medicine and the Society of Critical Care Medicine* 2020).
- 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;30:269-271.
- Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020

- Wang Y, Liu Y, Liu L, et al. Clinical outcome of 55 asymptomatic cases at the time of hospital admission infected with SARS-CoV-2 in Shenzhen, China. *J Infect Dis* 2020.
- Wang W, Tang J, Wei F. Updated understanding of the outbreak of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in Wuhan, China. *J Med Virol* 2020;92:441–447.
- Wang W, Xu Y, Gao R, et al, 2020. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA* 2020.
- Wang J, Zhao S, Liu M, Zhao Z, Xu Y, Wang P, et al. ACE2 expression by colonic epithelial cells is associated with viral infection, immunity and energy metabolism. *medRxiv* 2020;2020.02.05.20020545.
- Water, sanitation, hygiene and waste management for the COVID-19 virus. WHO Technical brief. 3 March 2020.
- Wei-jie Guan, Zheng-yi Ni, Yu Hu, Wen-hua Liang, Chun-quan Ou, Jian-xing He, Lei Liu, Hong Shan, Chun-liang Lei, David S.C. Hui, Bin Du, Lan-juan Li, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. April 2020; 382:1708-1720.
- WHO discontinues hydroxychloroquine and lopinavir/ritonavir treatment arms for COVID-19. Disposition en: <https://www.who.int/news-room/detail/04-07-2020-who-discontinues-hydroxy-chloroquine-and-lopinavir-ritonavir-treatment-arms-for-covid-19>
- WHO Global Influenza Surveillance Network Manual for the laboratory diagnosis and virological surveillance of influenza, OMS, 2011 (https://www.who.int/influenza/gisrs_laboratory/manual_diagnosis_surveillance_influenza/en/)
- WHO, Immunity passport in the context of COVID-19, Scientific Brief, April 24, 2020).
- Wit de E, van Doremalen N, Falzarano D, Munster VJ. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. *Nat Rev Microbiol*. 2016 Aug;14(8):523-34.

- Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature*, Published: 01 April 2020.
- Wong HYF, Lam HYS, Fong AH, et al. Frequency and Distribution of Chest Radiographic Findings in COVID-19 Positive Patients. *Radiology* 2019; :201160.
- Wong, C. K. et al. Plasma inflammatory cytokines and chemokines in severe acute respiratory syndrome. *Clin. Exp. Immunol.* 136, 95–103 (2004).
- Wong, S. K., Li, W., Moore, M. J., Choe, H. & Farzan, M. A 193-amino acid fragment of the SARS coronavirus S protein efficiently binds angiotensin- converting enzyme 2. *J. Biol. Chem.* 279, 3197–3201 (2004).
- WHO. Hydroxychloroquine and COVID-19, 2020. Why was the use of hydroxychloroquine stopped in the Solidarity Trial? Available en: <https://www.who.int/news-room/q-a-detail/q-a-hydroxychloroquine-and-covid19>).
- World Health Organization Director-General’s opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 24 February 2020. <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---24-february-2020> (Accessed on February 26, 2020).
- World Health Organization. (2020) . Laboratory testing for coronavirus disease 2019 (COVID-19) in suspected human cases: interim guidance, 2 March 2020.
- World Health Organization. Novel coronavirus situation report -2. January 22, 2020. <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situationreports/20200122-sitrep-2-2019-ncov.pdf> (Accessed on January 23, 2020).
- 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.

- 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.
- Wu, H. S. et al. Early detection of antibodies against various structural proteins of the SARS- associated coronavirus in SARS patients. *J. Biomed. Sci.* 11, 117– 126 (2004).
- Xiao F , Tang M , Zheng X , Li C , He J , Hong Z , et al. Evidence for gastrointestinal infection of SARS-CoV-2. *medRxiv* 2020.2020.02.17.20023721
- Xiao, X., Chakraborti, S., Dimitrov, A. S., Gramatikoff, K. & Dimitrov, D. S. The SARS- CoV S glycoprotein: expression and functional characterization. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 312, 1159–1164 (2003).
- 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. doi: 10.1002/jmv.25725.
- Xie X, Zhong Z, Zhao W, et al. Chest CT for Typical 2019-nCoV Pneumonia: Relationship to Negative RT-PCR Testing. *Radiology*, 2020.
- Yang, L. T. et al. Long-lived effector/central memory T-cell responses to severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV) S antigen in recovered SARS patients. *Clin. Immunol.* 120, 171–178 (2006).
- Yang, Z. Y. et al. Evasion of antibody neutralization in emerging severe acute respiratory syndrome coronaviruses. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 102, 797–801 (2005).
- Yasui, F. 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.* 181, 6337– 6348 (2008).
- Zbinden-Foncea H., Francaux M., et.al. Obesity (Silver Spring). 28(8):1378-1381. Aug 2020.

- Zhang, L. et al. Antibody responses against SARS coronavirus are correlated with disease outcome of infected individuals. *J. Med. Virol.* 78, 1–8 (2006).
- Zhao, J., Zhao, J. & Perlman, S. T cell responses are required for protection from clinical disease and for virus clearance in severe acute respiratory syndrome coronavirus-infected mice. *J. Virol.* 84, 9318–9325 (2010).
- Zheng, H.-Y. Mi Zhang, Cui-Xian Yang, et al. Elevated exhaustion levels and reduced functional diversity of T cells in peripheral blood may predict severe progression in COVID-19 patients. *Cell. Mol. Immunol.* 17 pages 541–543 (2020).
- 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; 395:1054.
- Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020; 579:270.
- 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.
- Zhu, Z. et al. Potent cross- reactive neutralization of SARS coronavirus isolates by human monoclonal antibodies. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 104, 12123–12128 (2007).
- Zou, L. et al. SARS- CoV-2 viral load in upper respiratory specimens of infected patients. *N. Engl. J. Med.* 382,1177–1179 (2020).
- Zsuzsanna Suba. Prevention and Therapy of COVID-19 via Exogenous Estrogen Treatment for Both Male and Female Patients *J. Pharm Pharm Sci.* 2020; 23(1).61

AUTORES:

Jorge Errecalde. *Médico, Universidad Nacional de La Plata. Médico Veterinario, Universidad Nacional de La Plata. Doctor en Ciencias Veterinarias de la Universidad Nacional de La Plata, Bachelor Honours de la Universidad de Pretoria, Master en Farmacología y Toxicología de la Universidad de Pretoria, Fellow de la Academia Americana de Farmacología y Terapéutica Veterinaria. Miembro Honorario del Colegio Europeo de Farmacología y Toxicología Veterinaria. Académico de Número, Academia Nacional de Agronomía y Veterinaria. Académico Titular, Academia Nacional de Farmacia y Bioquímica. Académico Correspondiente Extranjero. Real Academia de Ciencias Veterinarias de España.*

Carlos Eddi. *DVM., Ms. Phd. Louisiana State University, USA. Ex Senior Officer de FAO, Roma. Coordinador de la Unidad de Enfermedades zoonóticas, (VPH). Ex Coordinador del Grupo de Parasitología de INTA Castelar. Ex Profesor Titular de Parasitología y Enfermedades Parasitarias de la USAL, Univ. Nacional de La Pampa, Univ. Nacional de Lomas de Zamora*

Gustavo H. Marin. *Doctor en Medicina. Magister en Salud Pública. Magister en Economía de la Salud. Maestría en Ciencia Política. Especialista en Farmacología Clínica (CMPBA); Especialista en Gestión Pública (UNTREF). Profesor Titular de Salud Comunitaria y Adjunto de Farmacología en la Universidad Nacional de La Plata (UNLP), Argentina. Investigador Independiente del CONICET. Categoría I de Investigador Docente. Ministerio de Educación de la Nación. Asistente Extranjero en la Universidad de París VII, Francia.*

Sin lugar a dudas, uno de los hechos más relevantes que marcará esta centuria, comenzó el 31 de diciembre de 2019, cuando el gobierno de la República Popular China, informa a la Organización Mundial de la Salud, que en la ciudad de Wuhan se produjeron 27 casos de neumonías de etiología hasta ese momento desconocida. El Comité Internacional de Taxonomía de Virus (ICTV) en febrero del 2020 definió como agente causal a un nuevo coronavirus, SARS-CoV-2, del cual derivó en la enfermedad que la Organización Mundial de la Salud (OMS) denominó COVID-19. Sabemos por estudios retrospectivos que se detectó la presencia de ARN del virus SARS-CoV-2 en las muestras de aguas residuales obtenidas en el mes diciembre de 2019, en Milán, Turín, o en el mes de enero 2020 en Barcelona, lo cual demuestra la presencia del virus ya en forma temprana en el continente Europeo. En el presente libro, se profundiza sobre la fisiopatología de la infección, el papel de la respuesta inmune, su asociación con las distintas formas de evolución clínica que puede tener esta enfermedad y con conductas sanitarias basadas en las herramientas epidemiológicas que permiten predecir qué porcentaje de la población, debería contagiarse con el virus, para que se establezca la inmunidad colectiva. En este marco, se debatirá sobre la utilidad del número reproductivo básico (R_0) para estimar la velocidad con que la enfermedad puede propagarse en una población, es decir el número de personas que un enfermo puede contagiar, lo cual se convierte en una información que resulta crucial para programar las medidas de contención en el curso de la epidemia.

Jorge Oscar Errecalde es Profesor Titular de las Cátedras de Farmacología de las Facultades de Ciencias Médicas y Ciencias Veterinarias de la Universidad Nacional de La Plata. Desde su graduación ha trabajado en antimicrobianos y antiparasitarios de uso humano y animal. Es miembro de las Academias Nacionales de Agronomía y Veterinaria y de Farmacia y Bioquímica, de la Academia Americana de Farmacología y Terapéutica, de la Real Academia de Ciencias Veterinarias de España, del Colegio Europeo de Farmacología y Toxicología Veterinaria y ha sido consultor de FAO, OMS y OIE en diversas oportunidades.

Carlos S. Eddi es Médico Veterinario (UBA). Master of Science (Ms.) y Doctor of Philosophy (PhD) de Louisiana State University, USA. Desde su graduación ha trabajado en la docencia como Profesor de las Universidades de La Pampa, USAL y Lomas de Zamora. Fue investigador y Coordinador de Área en INTA Castelar y estuvo a cargo de los grupos de Parasitología y Salud Pública Veterinaria (VPH) en FAO (Roma) como Senior Officer. En la actualidad es miembro correspondiente desde Italia, de la Academia Nacional de Agronomía y Veterinaria.

Gustavo H. Marin es Profesor Titular de la Cátedra de Salud y Medicina Comunitaria y Prof. Adjunto Farmacología de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de La Plata. Es investigador del CONICET. Co-Director del Centro Universitario de Farmacología Colaborador de la OMS. Es Doctor en Ciencias Médicas; Beca Post-Doctoral en la Universidad Sorbonne Paris Cité; Ex-Residente de Medicina Interna del Hospital de Clínicas-UBA; Ex-Becario de la Asistencia Pública de los Hospitales de París, Francia. Fue Director Provincial de Ciencia y Técnica de Buenos Aires, y Director de Atención Primaria de la Salud de la Provincia de Buenos Aires. Consultor de la Organización Panamericana de la Salud (Haití, Guyana, Guatemala, Barbados).