

**FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS DE MAYABEQUE
I FORUM CIENTÍFICO VIRTUAL
CienciasMayabeque 2020**

TEMA: COVID 19

INTEGRANTES

- *Melissa Cervantes Echenique. Alumna ayudante de MIEA. 4to año medicina
- *Jeffery Ronaldo Regalado Gonzales. Alumno ayudante de MIEA. 4to año medicina
- *Gabriela García Hernández. Alumna ayudante de Genética Clínica. 4to medicina
- *Adisleidy Galindo Arévalo. Alumna ayudante de Medicina Interna. 4to medicina

Resumen.

El brote de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), causado por el virus del síndrome respiratorio agudo severo tipo-2 (SARS-CoV-2), fue declarado como una pandemia en marzo de 2020. Las tasas de letalidad se estiman entre 1% y 3%, afectando principalmente a los adultos mayores y a aquellos con comorbilidades, como hipertensión, diabetes, enfermedad cardiovascular y cáncer. El periodo de incubación promedio es de 5 días, pero puede ser hasta de 14 días. Muchos pacientes infectados son asintomáticos; sin embargo, debido a que liberan grandes cantidades de virus, son un desafío permanente para contener la propagación de la infección, causando el colapso de los sistemas de salud en las áreas más afectadas. La vigilancia intensa es vital para controlar la mayor propagación del virus, y el aislamiento sigue siendo el medio más efectivo para bloquear la transmisión.

Este artículo tiene como objetivo revisar el virus causante de esta nueva pandemia COVID-19 que afecta al mundo, mayor aún que la de influenza A H1N1 en 2009, la cual significó la muerte de cientos de miles de personas en todo el mundo. Se abordan temas como el patógeno, la epidemiología, las manifestaciones clínicas, el diagnóstico y el tratamiento.

Palabras clave: COVID-19, coronavirus, SARS-CoV-2, epidemiología, diagnóstico, manifestaciones clínicas, tratamiento.

Abstract.

The outbreak of coronavirus disease 2019 (COVID 19), caused by the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), was declared a pandemic in March 2020. Fatality rates are estimated to be between 1% and 3%, affecting primarily the aging

population and those with comorbidities, such as hypertension, diabetes, cardiovascular disease and cancer. The average incubation period is 5 days but can be as long as 14 days. The majority of infected patients are asymptomatic; however, they release large amounts of viral particles that contribute to the challenges for containing the spread of the infection, and threatening to overwhelm health systems. Intense surveillance is vital for controlling the further spread of the virus, and isolation remains the most effective means of blocking the spread of the disease. This article aims to review the virus and the disease involved in a new pandemic since the appearance of H1N1 flu in 2009, which killed hundreds of thousands worldwide. Topics such as the pathogen, epidemiology, clinical features, diagnosis and treatment will be covered.

Keywords: COVID-19, coronavirus, SARS-CoV-2, epidemiology, diagnosis, clinical manifestations, treatment.

Introducción

En el mes de diciembre de 2019, un brote de casos de una neumonía grave se inició en la ciudad de Wuhan, provincia de Hubei, en China. Los estudios epidemiológicos iniciales mostraron que la enfermedad se expandía rápidamente, que se comportaba más agresivamente en adultos entre los 30 y 79 años, con una letalidad global del 2,3% [1]. La mayoría de los primeros casos correspondían a personas que trabajaban o frecuentaban el Huanan Seafood Wholesale Market, un mercado de comidas de mar, el cual también distribuía otros tipos de carne, incluyendo la de animales silvestres, tradicionalmente consumidos por la población local [2,3].

Los estudios etiológicos iniciales dirigidos a los agentes comunes de la infección respiratoria aguda, incluyendo los agentes de la influenza aviar, del síndrome respiratorio agudo severo (SARS, del inglés, Severe Acute Respiratory Syndrome) y del síndrome respiratorio del Medio Oriente (MERS, del inglés, Middle East Respiratory Syndrome), arrojaron resultados negativos. El uso de métodos de secuenciación profunda, que no requieren información previa sobre el agente que se busca, así como el aislamiento en cultivo de células, seguido de microscopía electrónica y de secuenciación profunda, demostró que se trataba de un agente viral nuevo, perteneciente al grupo de los coronavirus, y fue inicialmente llamado 2019-nCoV (novel coronavirus de 2019), genéticamente relacionado, pero distinto al agente del SARS [1,3,4].

El brote se extendió rápidamente en número de casos y en diferentes regiones de China durante los meses de enero y febrero de 2020. La enfermedad, ahora conocida como COVID-19 (del inglés, Coronavirus disease-2019), continuó propagándose a otros países asiáticos y luego a otros continentes [1,3]. El 11 de marzo de 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró la ocurrencia de la pandemia de COVID-19, exhortando a todos los países a tomar medidas y aunar esfuerzos de control en lo que parece ser la mayor emergencia en la salud pública mundial de los tiempos modernos [5].

Agente etiológico

El virus del síndrome respiratorio agudo severo tipo-2 (SARS-CoV-2), causante de COVID-19, se ubica taxonómicamente en la familia Coronaviridae [6]. Esta familia se subdivide en cuatro géneros: Alphacoronavirus, Betacoronavirus, Gammacoronavirus y Deltacoronavirus [7,8]. Muchos coronavirus de los cuatro géneros mencionados son causantes de enfermedades en animales domésticos, y por lo tanto son principalmente de interés veterinario [9].

Los coronavirus de importancia médica conocidos hasta hoy son siete, y pertenecen a uno de los dos primeros géneros mencionados [7]. Desde el punto de vista ecoepidemiológico se pueden clasificar en dos grupos: coronavirus adquiridos en la comunidad (o coronavirus humanos, HCoV) y coronavirus zoonóticos (tabla 1).

Los coronavirus humanos circulan libremente en la población de todos los continentes, suelen causar enfermedad respiratoria leve. Se estima que producen entre el 10% y el 30% de los casos de resfriado común [7,10]. Por el contrario, los coronavirus zoonóticos circulan transitoriamente, pero pueden generar grandes epidemias de enfermedad respiratoria grave [9].

El origen de los coronavirus de importancia médica, incluidos los coronavirus humanos, parece ser zoonótico. En particular, los betacoronavirus zoonóticos están filogenéticamente relacionados con coronavirus de murciélagos, los cuales podrían haber sido su fuente para el hombre, ya sea directamente o a través de un hospedero intermediario; dicho intermediario para el SARS-CoV fue la civeta, un animal silvestre del grupo de los vivérridos, y para el MERS-CoV fue el dromedario [4,7,8].

Aún no es claro cuál pudo haber sido el intermediario para el SARS-CoV-2, o si pasó directamente del murciélago al humano. En la figura 1 se observa un árbol filogenético que muestra las relaciones evolutivas de los coronavirus de importancia en salud humana, y algunos de sus parientes más cercanos.

Estructura viral

Los coronavirus tienen forma esférica o irregular, con un diámetro aproximado de 125 nm. Su genoma está constituido por RNA de cadena sencilla, con polaridad positiva, y con una longitud aproximada de 30.000 ribonucleótidos [11]. Poseen una cápside de simetría helicoidal, constituida por la proteína de nucleocápside (N). La proteína N es la única presente en la nucleocápside y se une al genoma viral en forma de rosario; se cree que participa en la replicación del material genético viral en la célula y en el empaquetamiento del mismo en las partículas virales [11]. Los coronavirus tienen una envoltura lipídica con tres proteínas ancladas en ella, denominadas E (envoltura), M (membrana) y S (del inglés, spike, o espícula), la cual le da al virión (partícula infecciosa) la apariencia de una corona [11,12], y es la proteína que media la unión al receptor y facilita su fusión con la membrana celular [4] (figura 2). Las funciones de las proteínas M y E aún no están bien establecidas, pero se considera que podrían participar en el ensamblaje y liberación del virión [3,11].

El genoma viral es notable por su extensión de aproximadamente 30 kb con 15 marcos de lectura abiertos (ORFs, del inglés, Open Reading Frames) [3,13], que le permiten formar hasta 28 proteínas, un número inusualmente elevado para un virus con genoma RNA de cadena simple. La mayoría de las proteínas codificadas en dichos ORFs no hacen parte de la estructura del virión, y por lo tanto se denominan no estructurales (NS) [3]. Además, el genoma cuenta con un extremo 5' no codificante, el cual tiene un gorro o cap, y un extremo 3' con una cola de poli (A), que le permiten actuar como RNA mensajero (mRNA) [7,11]. Aproximadamente las dos terceras partes codificantes del genoma hacia el extremo 5' están ocupadas por los ORFs 1^a y 1b, los cuales generan poliproteínas largas, que mediante proteólisis producen una gran cantidad de proteína no estructurales de tamaño variable.

Entre estas se destacan la RNA polimerasa dependiente de RNA (RdRp), una helicasa y dos proteasas; estas últimas se encargan de partir las poliproteínas en sus fragmentos funcionales. La otra tercera parte del genoma, hacia el extremo 3', contiene los ORFs correspondientes a las proteínas estructurales (S, E, M y N) y a otras nueve proteínas pequeñas de función desconocida, que se traducen a partir de mRNAs subgenómicos [11] (figura 3).

Replicación viral

Al llegar a la célula blanco, la proteína S se une al receptor en la célula, la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2). La proteína S es luego clivada por una proteasa celular (TMPRSS2), en dos subunidades, S1 y S2. La subunidad S1 contiene el dominio de unión al receptor (RBD, del inglés, Receptor Binding Domain), en tanto que la subunidad S2 contiene el péptido para la fusión a la membrana celular [3,8].

Luego de su entrada a la célula, mediante la formación de un endosoma, el virus es desenvuelto y el RNA virales liberado al citoplasma, para iniciarse en los ribosomas la traducción de los genes ORF 1a y 1b en sus proteínas, las cuales realizan la replicación del genoma viral. Las proteínas estructurales codificadas hacia el extremo 3' son traducidas a partir de mRNAs transcritos desde la hebra de polaridad negativa que se forma durante la replicación del genoma viral. Estas proteínas estructurales son posteriormente ensambladas con el genoma viral, en las membranas celulares internas del retículo endoplasmático y aparato de Golgi, formándose las nuevas partículas virales. Finalmente, las vesículas que contienen los nuevos viriones se fusionan con la membrana celular para liberar los virus al exterior de la célula, proceso llamado exocitosis [3,11-13] (figura 4).

Epidemiología

A la fecha, abril 24 de 2020, se han confirmado más de 2,6 millones de casos de COVID-19 a nivel mundial, con un estimado de 180.000 muertes y más de 700.000 pacientes recuperados, números que cambian día a día, y que pueden ser monitoreados en tiempo real en el sitio web de la Universidad Johns Hopkins [14], o con el Worldometer [15]. En Colombia, en particular, a la misma fecha, se han confirmado 4.881 casos, con 225 muertes y 927 pacientes recuperados, de acuerdo con el Instituto Nacional de Salud [16],

siendo la ciudad de Bogotá la más afectada hasta el momento, con 2.065 casos confirmados.

De acuerdo con la OMS, las definiciones de los casos se establecen de la siguiente manera [17]:

Caso sospechoso:

- Paciente con enfermedad respiratoria aguda (con fiebre y al menos un signo o síntoma de enfermedad respiratoria, como tos, disnea, etc.), Y con historia de viaje o de residencia en un área en la que se haya reportado transmisión comunitaria de COVID-19, en los 14 días previos a la aparición de los síntomas.
- Paciente con enfermedad respiratoria aguda, Y que haya estado en contacto con un caso probable o confirmado de COVID-19, en los 14 días previos a la aparición de los síntomas.
- Paciente con enfermedad respiratoria aguda severa (con fiebre y al menos un signo o síntoma de enfermedad respiratoria severa, como tos, disnea, etc.), Y que requiera hospitalización, Y que no tenga otra alternativa diagnóstica que pueda justificar la clínica.

Caso probable:

- Caso sospechoso con resultados no concluyentes en las pruebas para la detección de SARS-CoV-2.
- Caso sospechoso en quien no se haya podido realizar una prueba diagnóstica.

Caso confirmado: paciente con prueba positiva de laboratorio para SARS-CoV-2, sin importar su situación clínica.

Contacto: un contacto es una persona que haya tenido exposición a un caso probable o confirmado en los dos días previos o en los 14 días posteriores al comienzo de los síntomas de este caso, de una de las siguientes formas:

- Contacto cara a cara con un caso probable o confirmado a menos de un metro de distancia y por más de 15 minutos.
- Contacto físico directo con un caso probable o confirmado.
- Estar al cuidado de un paciente con enfermedad COVID-19 probable o confirmada, sin utilizar el equipo de protección adecuado.
- Cualquier otra situación señalada como un riesgo a nivel local.

Para disminuir la diseminación del virus SARS-CoV-2 y “aplanar la curva” epidémica, y así evitar que haya un colapso en los sistemas de atención en salud, los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, CDC (del inglés, Centers for Disease Control and Prevention), recomiendan el distanciamiento social, lo cual describen como evitar las multitudes y mantener un espacio de 2 metros, en particular con aquellos que muestren signos de la enfermedad, como tos, estornudos, fiebre o malestar general, debido a que se considera que la principal vía de transmisión del virus es de persona a persona, mediante el contacto directo, gotas de saliva, fómites, y posiblemente por aerosoles [3,18,19]. El CDC también recomienda el lavado frecuente de las manos como

medida preventiva. La permanencia viable del virus en superficies se ha estimado hasta de 3 días, dependiendo del inóculo, muy similar a la del virus causante del SARS [20].

Recientemente se ha encontrado evidencia de excreción fecal del virus, lo cual sugiere que la transmisión por vía entero-fecal también sea posible [21-23]. De igual forma, se ha reportado transmisión del virus a partir de casos asintomáticos [24,25].

El periodo de incubación es variable, pero generalmente dura de 2 a 7 días, aunque a veces puede ser hasta de 2 semanas [3,26-28]; esto sugiere un periodo de cuarentena ideal mínimo de 14 días [28]. Se han establecido modelos matemáticos que asumen que la transmisión comienza entre 1 y 2 días antes del inicio de los síntomas [29]. La enfermedad parece afectar un poco más a hombres que a mujeres [30], la mayoría de los afectados tienen edades que varían entre 30 y 79 años en el 87% de los casos [28,31], y se ha observado una menor susceptibilidad a COVID-19 en los menores, con tasas de enfermedad del 1% en los niños y jóvenes menores de 19 años, a pesar de tener cargas virales altas cuando se infectan [1,32,33].

Se estima que aproximadamente entre el 7% y el 10% de los casos progresan a enfermedad severa, y que la tasa de letalidad pueda estar entre 1% y 3%, aunque estas tasas varían dependiendo de las comorbilidades en los pacientes y de la ubicación geográfica, [34,35]; sin embargo, estas tasas son estimadas con base en el número de muertes al presente y en el número de casos confirmados actuales. El número resultante no representa una tasa de letalidad real, pues la confirmación del diagnóstico se hace días o incluso semanas antes de conocerse si esos pacientes sobrevivirán o no.

Es decir, las muertes se producen luego de varios días de haberse confirmado el diagnóstico, en tanto que hay casos nuevos confirmados cada día [36,37]. Además, se deben tener en cuenta los casos asintomáticos y los sintomáticos no confirmados con una prueba diagnóstica, lo cual finalmente se puede traducir como unas tasas de letalidad estimadas mayores a las reales.

El número reproductivo básico (R_0) del virus en las etapas iniciales de la infección, se ha calculado entre 2,2 y 3,5 (95% IC: 1,4-3,9), lo que indica que cada individuo puede potencialmente transmitir el virus a dos o tres personas [28,30,38], valor similar al del SARS-CoV y mayor que el del MERS-CoV, calculados en 2 a 3, y <1 , respectivamente [31] (tabla 2). El periodo de contagiosidad del SARS-CoV-2 es prologado en comparación con el de otros virus causantes de infecciones respiratorias agudas; usualmente inicia uno o dos días antes del comienzo de los síntomas y se prolonga por varias semanas, siendo mayor en los casos más graves. Se estima que la mediana de la excreción viral es de 20 días aproximadamente (rango entre 8 a 37 días) [39].

Entre los factores de riesgo para enfermedad severa y muerte, se ha encontrado que la edad avanzada es tal vez el principal [40]. Otros factores también asociados son las comorbilidades, como diabetes, hipertensión, enfermedad cardiovascular y cáncer [1,32,33,39].

La transmisión vertical, aunque se ha sospechado, hasta el momento no se ha confirmado. El estudio de Chen y colaboradores [41] evaluó 9 mujeres gestantes con

diagnóstico confirmado de neumonía por SARS-CoV-2, con parto por cesárea. Se buscó el virus en muestras de 6 pacientes de líquido amniótico, cordón umbilical, leche materna y en hisopados faríngeos de los neonatos, pero los resultados fueron negativos en todos los casos. Sin embargo, esto no indica que no pueda existir una posible infección perinatal, como se ha sugerido previamente [27].

Las infecciones nosocomiales han mostrado también afectar la carga a los sistemas de salud. En un estudio por Wang y colaboradores [38], que se realizó en 138 pacientes hospitalizados, mostró que el 41% de los pacientes habían tenido una posible transmisión de origen nosocomial.

La mayoría de los pacientes tienen un pronóstico bueno [31], aunque menos favorable para aquellos pacientes de edad avanzada y comorbilidades, como las mencionadas previamente.

Patogénesis

El SARS-CoV-2 entra a la célula utilizando como receptor a la ACE2 [3,42], al igual que el virus SARS-CoV, causante del SARS; sin embargo, la afinidad del SARS-CoV-2 por la ACE2 es de 10 a 20 veces mayor que la del SARS-CoV [3]. La ACE2 se encuentra presente en mayores cantidades en el riñón, los pulmones y el corazón, y participa en la transformación de la angiotensina I en angiotensina 1-9, y de la angiotensina II en angiotensina 1-7. Estos productos finales tienen efectos vasodilatadores que reducen la presión arterial, con efecto protector frente a la hipertensión, la arteriosclerosis, y otros procesos vasculares y pulmonares. Se ha observado que los casos graves de COVID-19 presentan niveles de angiotensina II altos, y que sus niveles se correlacionan con la carga viral y el daño pulmonar [29].

Por otra parte, se ha observado que el SARS-CoV-2 induce la producción de daño cardíaco agudo e insuficiencia cardíaca, con un aumento en los niveles de troponina asociados a una mayor mortalidad [39,43,44]. En un estudio reciente llevado a cabo por Guo y colaboradores [44], se encontró que de 187 pacientes con diagnóstico confirmado de COVID-19, el 27,8% tenía daño cardíaco asociado a la infección. La alta incidencia observada de síntomas cardiovasculares parece relacionada con la respuesta inflamatoria sistémica. Se sugiere que en gran parte, la virulencia asociada a la infección por SARS-CoV-2 es debida a su poderosa capacidad de activar una respuesta inmune, con una cascada de citoquinas inflamatorias, como uno de los mecanismos para el daño a nivel de órganos [35,45].

Manifestaciones clínicas

El curso de la COVID-19 es variable y va desde la infección asintomática hasta la neumonía grave que requiere ventilación asistida y es frecuentemente fatal (figura 5). La forma asintomática y las presentaciones leves son más comunes en niños, adolescentes y adultos jóvenes, en tanto que las formas graves se observan más en los mayores de 65 años y en personas con condiciones crónicas como diabetes, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedad cardiovascular o cerebrovascular, e hipertensión, entre otras [40,46,47].

Los síntomas más comunes, fiebre y tos, están presentes en la mayoría de los pacientes, pero no en todos los casos sintomáticos. La fiebre puede ser alta y prolongada, lo que se asocia a desenlace desfavorable [40]. La tos puede ser seca o productiva con igual frecuencia, y a veces se acompaña de hemoptisis.

La fatiga es común, y las mialgias y la cefalea ocurren entre el 10% y 20% de los casos. La disnea se ha reportado con frecuencias muy variables, desde 8% hasta más del 60%, dependiendo de los criterios de inclusión de cada estudio; la disnea puede aparecer desde el segundo día pero puede tardar hasta 17 días, y dicha aparición tardía parece asociarse a desenlaces más graves [47]. Otros síntomas de afectación del tracto respiratorio alto, como dolor de garganta, congestión nasal y rinorrea, se presentan en menos del 15% de los casos [40,47,48].

Las manifestaciones gastrointestinales, como náuseas, vómito, malestar abdominal y diarrea, se presentan tempranamente entre el 10% y 20% de los pacientes. La anorexia se manifiesta en uno de cada cuatro casos, y es más frecuente a partir de la segunda semana de la enfermedad [40,47]. Estos síntomas digestivos se correlacionan con mayor frecuencia de detección y mayor carga viral en materia fecal [49]. Las alteraciones de los sentidos del gusto (ageusia) y del olfato (anosmia) también son frecuentes [50].

Entre las complicaciones más comunes de la COVID-19 se menciona la neumonía, presente virtualmente en todos los casos graves, el síndrome de dificultad respiratoria del adulto (SDRA), la miocarditis, el daño renal agudo y las sobreinfecciones bacterianas, frecuentemente en la forma de choque séptico [40,47]. Los trastornos de la coagulación, expresados por la prolongación del tiempo de protrombina, el aumento del dímero D y la disminución en el recuento de plaquetas, han llevado a pensar que la coagulación intravascular diseminada es uno de los fenómenos comunes en los casos graves, por lo que algunos recomiendan anticoagulación temprana. El compromiso de múltiples órganos se expresa por la alteración de las pruebas bioquímicas, como la elevación de las aminotransferasas, deshidrogenasa láctica, creatinina, troponinas, proteína C reactiva y procalcitonina [40].

Diagnóstico

El diagnóstico de COVID-19 muestra limitaciones. Al inicio del brote epidémico se utilizó la secuenciación del genoma viral como método diagnóstico, pero esta técnica es costosa y poco práctica para el procesamiento de grandes cantidades de muestras [31,42]. Inicialmente también se desarrolló una prueba de ELISA para detectar IgM e IgG contra la proteína de la nucleocápside viral del SARS-CoV-2, pero tiene el inconveniente de que puede arrojar resultados falsos positivos al detectar anticuerpos contra otros coronavirus que causan resfriado común. También se han desarrollado pruebas serológicas rápidas con sensibilidades y especificidades variables [51-53]. Las pruebas de ELISA basadas en la nucleoproteína (N) y en la proteína S de unión al receptor, parecen ser más prometedoras [42,54]. En general, los estudios realizados hasta ahora, con los estuches comerciales disponibles y las pruebas de ELISA caseras, muestran que la seroconversión (IgM e IgG) ocurre en los primeros 7 días de iniciados los síntomas en el 40% a 50% de los pacientes, y para el día 15 en casi el 100% de ellos,

aunque los resultados arrojan gran variabilidad en cuanto al momento de aparición de los anticuerpos, sensibilidad y especificidad [55-57] (figura 6).

Hasta el momento, la FDA (del inglés, Food and Drug Administration), ante la emergencia, ha aprobado 6 pruebas serológicas, 2 de ellas rápidas, que detectan anticuerpos contra el SARS-CoV-2. Sin embargo, de acuerdo con la OMS, no hay aún una prueba serológica que como prueba única pueda ser utilizada para el diagnóstico, y ha limitado su uso solo para algunos laboratorios que realizan pruebas de complejidad moderada a alta [58].

Para el diagnóstico de rutina hoy en día, se utiliza la búsqueda del RNA viral en las muestras de secreciones respiratorias, saliva y de hisopado nasal o faríngeo, mediante la prueba de reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa reversa en tiempo real (rRT-PCR) [47,59,60]. Hasta el momento, en Colombia, esta prueba molecular se hace en laboratorios de referencia o de investigación autorizados por el gobierno, pero es previsible que pronto estará disponible en múltiples sitios.

Se han desarrollado pruebas para detectar los genes RdRP y E del genoma viral, con el fin de hacerlas más específicas para el SARS-CoV-2 [60]. Otras pruebas moleculares se enfocan en el gen N, el cual junto con los anteriormente mencionados, son los genes que se predicen como más estables. El 14 de marzo, la Universidad Johns Hopkins anunció haber desarrollado una prueba que permitirá en poco tiempo el tamizaje masivo de hasta 1.000 personas al día, por parte de las entidades de salud, con resultados rápidos, en 24 horas o menos [61].

Se ha demostrado que la carga viral por rRT-PCR es alta en la mayoría de los pacientes desde el inicio o incluso desde antes de la aparición de los síntomas, haciendo pico después de 3 a 5 días, para luego comenzar a disminuir de forma significativa alrededor del día 10, para bajar a niveles no detectables alrededor del día 21 (figura 6), aunque se observa variabilidad no solo a nivel individual, sino entre las diferentes muestras en un mismo paciente [22,62,63]. Además, se ha reportado que pacientes dados de alta por tener la rRT-PCR negativa, han regresado por recaídas varios días después y han vuelto a ser positivos por esta prueba.

En efecto, varios trabajos muestran que la excreción viral puede ser intermitente, ya sea por la persistencia del virus en órganos, una posible reinfección o por resultados falsos negativos en la rRT-PCR [54,64-66], lo que ha llevado a darse la recomendación de no dar de alta al paciente, a menos que sea negativo en dos muestras tomadas en diferentes días [54]. También se ha encontrado que la carga viral de pacientes asintomáticos y sintomáticos tiene valores similares [22,25,67]. Estos hallazgos podrían explicar en gran parte la facilidad con la cual esta infección se transmite, dificultando unas medidas de control eficientes, diferentes al distanciamiento social.

Aunque la rRT-PCR es una prueba muy sensible, también tiene limitaciones. Entre ellas, su resultado depende de que las muestras tengan suficiente cantidad de RNA viral, la pequeña ventana de detección a partir de las muestras de hisopados nasofaríngeos, la diferencia en los límites de detección de acuerdo con los primeros utilizados, los falsos positivos por la contaminación de las muestras durante su procesamiento, y la

variabilidad en la excreción viral en cada paciente, demostrada en resultados negativos de la prueba, intercalados con resultados positivos en un mismo paciente [31,68]. Esto hace que una prueba serológica bien fundamentada sea una necesidad como prueba complementaria a la molecular. Además, serviría para evaluar a aquellos contactos con casos sospechosos o probables, e incluso confirmados, que estén cumpliendo cuarentena en sus hogares, al igual que para los estudios epidemiológicos, y eventualmente para evaluarla eficacia de las vacunas. En la figura 7 se observa un algoritmo para el diagnóstico de COVID-19, ante la sospecha de un paciente infectado por SARS-CoV-2, de acuerdo con el Consenso Colombiano de Atención, Diagnóstico y Manejo de la Infección por SARS-COV-2/COVID-19 en Establecimientos de Atención de la Salud [69].

En la tabla 3 se observa cómo podría ser la interpretación de los resultados de la prueba molecular y serológica, realizadas de forma paralela; la prueba molecular demuestra ser la ideal en la fase temprana, en tanto que la serológica demuestra mayor utilidad en la fase más avanzada. Sin embargo, debido a que en muchas instancias es difícil determinar en qué fase se encuentra el paciente, la combinación de ambas pruebas mejoraría la probabilidad de un diagnóstico eficaz y oportuno de la infección [56,57]. En un estudio realizado por Guo y colaboradores [70] se encontró no solo que la eficiencia diagnóstica de la detección de IgM por ELISA era mayor después del día 5 a 6 del inicio de los síntomas, en comparación con la de la rRT-PCR (51,9%), sino que al combinarse el uso de ambas pruebas, se aumentaba la capacidad diagnóstica a 98,6%.

En cuanto a las pruebas inespecíficas de laboratorio clínico, se ha encontrado que la linfopenia es uno de los hallazgos más típicos, en particular de los linfocitos T [33,71]. La mitad de los pacientes muestran también aumento de las enzimas hepáticas alanino aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST), y un gran porcentaje de los afectados presentan niveles altos de proteína C reactiva, dímero D, y de las enzimas lactato deshidrogenasa (LDH) y creatina quinasa (CPK) [28,31,33,71], además de aumento del tiempo de protrombina (TP) [31,40]. Citoquinas como la interleuquina (IL)-6, la IL-10 y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), también se encuentran usualmente elevadas, de acuerdo con el estado inmune del paciente [35]; vale la pena mencionar que esta respuesta inmune del paciente es de vital importancia para la resolución de la enfermedad, a la vez que contribuye con la inmunopatogénesis asociada, si no es regulada en forma precisa [3]. Los hallazgos radiográficos en el tórax pueden tomar el patrón de opacidad en vidrio esmerilado, infiltrados irregulares en uno o ambos campos pulmonares, y menos frecuentemente, infiltrado intersticial [40]. En la tomografía es aún más común encontrar imágenes en vidrio esmerilado, infiltrados, engrosamiento de los septos y consolidaciones [33,40,48].

Tratamiento

Hasta el momento no hay un tratamiento antiviral específico aprobado por la FDA [72]. Los pacientes con cuadros leves deben ser manejados sintomáticamente y aislados en su casa. Los casos graves son aislados en los centros de atención, y el tratamiento es

enfocado principalmente al alivio de los síntomas generales, la oxigenoterapia y, en los casos críticos, al soporte respiratorio, con o sin ventilación mecánica [3].

Se han utilizado varios medicamentos antivirales; entre ellos, ribavirina, la combinación de lopinavir/ritonavir [73] y remdesivir [3,28,33,45,72,74]. Sin embargo, se deben esperar los resultados que arrojen los múltiples ensayos clínicos que se están llevando a cabo, antes de poderse determinar una terapia anti viral efectiva. A la fecha de publicación de este artículo, de acuerdo con los estudios clínicos registrados en

ClinicalTrials.gov, WHO ICTRP, EU Clinical Trials Register y en Cochrane Central Register of Controlled Trials [75], los tratamientos que se están evaluando incluyen los programas de prevención de la diseminación de la infección, la terapia con antivirales [74], antimaláricos (cloroquina e hidroxicloroquina) [3,72,76], inmunomoduladores [77], y la terapia biológica con plasma de pacientes convalecientes [3,31,78-80], entre otros. También, se viene utilizando interferón beta (IFN- β) [2], corticoides [74], antibióticos y vitamina C [33,81].

Recientemente, se ha encontrado que la combinación de remdesivir con cloroquina tiene efecto inhibidor del virus in vitro [3].

La FDA está actualmente motivando a las personas que se han recuperado totalmente de COVID-19, para que donen plasma, el cual puede ayudar de forma inmediata a la recuperación de pacientes [78,82-84]. De manera similar, la EBA (del inglés, European Blood Alliance) ha comenzado una investigación con plasma convaleciente [85], al igual que varias entidades en nuestro medio, para evaluar la efectividad y seguridad del plasma convaleciente en los pacientes afectados por COVID-19.

Desde el inicio de la aparición del SARS-CoV-2, a nivel mundial se está trabajando en el desarrollo de una vacuna efectiva y segura contra el virus, y los esfuerzos se han enfocado en la proteína S, que es la que se une al receptor celular, la ACE2, en los pulmones, como ya se mencionó. Entre las opciones se encuentran las que utilizan la proteína S recombinante purificada y fragmentos de mRNA o DNA de la proteína S que puedan inducir la formación de anticuerpos [2,29,31]. A abril 20 de 2020 ya se encontraban seis vacunas en fase 1 de investigación clínica y una en fase 2 [86].

Conclusiones

1-Conclusión, los datos recogidos hasta el momento indican que la COVID-19 es una enfermedad causada por un coronavirus altamente transmisible, con una tasa de letalidad entre baja y moderada, dependiendo de las comorbilidades y la situación geográfica.

2- Pareciera que esta enfermedad golpea más fuerte a los sistemas de salud que a los individuos, teniendo como resultado el colapso en los centros de atención de las regiones más afectadas, lo cual a su vez contribuye con un retraso en la atención primaria a los pacientes.

3- La tarea a la que se enfrentan ahora las diferentes entidades gubernamentales consiste en tratar de equilibrar las medidas de aislamiento preventivo con aquellas

destinadas a aminorar el daño económico y social, generado por el aislamiento obligatorio y el cierre de fronteras.

4- Las esperanzas a corto plazo están puestas en el desarrollo de una prueba serológica óptima, con la suficiente especificidad diagnóstica para que diferencie el SARS-CoV-2 de los otros coronavirus, la cual permitiría que el personal médico y paramédico con inmunidad demostrada, pudiera atender a los pacientes con sospecha o afectados por COVID-19 sin temor a infectarse, a la vez que permitiría al resto de la población inmune regresar a sus puestos de trabajo, para lentamente iniciarse el restablecimiento de la economía mundial y el orden social, trastornados por una pandemia.

Referencias

1. 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. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>.
2. Khan S, Siddique R, Adnan-Shereen M, Ali A, Liu J, Bai Q, et al. The emergence of a novel coronavirus (SARS-CoV-2), their biology and therapeutic options. J Clin Microbiol 2020. [Epub ahead of print] 11 de marzo de 2020. <https://doi.org/https://doi.org/10.1128/JCM.00187-20>.
3. Guo YR, Cao QD, Hong ZS, Tan YY, Chen SD, Jin HJ, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak - an update on the status. MilMed Res 2020;7:11. <https://doi.org/10.1186/s40779-020-00240-0>.
4. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. Lancet 2020; 395:565-574. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30251-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30251-8).
5. Adhanom-Ghebreyesus T. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020. Ginebra, Suiza: World Health Organization; 2020. Acceso 4 de abril de 2020. Disponible en <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>.
6. Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, de Groot RJ, Drosten C, Gulyaeva AA, et al. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. Nat Microbiol 2020;5:536544. <https://doi.org/10.1038/s41564-020-0695-z>.
7. Pal M, Berhanu G, Desalegn C, Kv R. Severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2): An update. Cureus 2020;12:e7423. <https://doi.org/10.7759/cureus.7423>.
8. Chan JF-W, Kok K-H, Zhu Z, Chu H, To KKW, Yuan S, et al. Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. Emerg Microbes Infect 2020;9:221-236. <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1719902>.
9. American Veterinary Medical Association (AVMA). Coronavirus: Detailed taxonomy.

Schaumburg, IL: AVMA; 2020. Acceso 4 de abril de 2020. Disponible en <https://www.avma.org/sites/default/files/2020-02/AVMA-Detailed-Coronavirus-Taxonomy-2020-02-03.pdf>.

10. Mesel-Lemoine M, Millet J, Vidalain PO, LawH, Vabret A, Lorin V, et al. A human coronavirus responsible for the common cold massively kills dendritic cells but not monocytes. *J Virol* 2012;86:7577-7587. <https://doi.org/10.1128/JVI.00269-12>.

11. Fehr AR, Perlman S. Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. *Methods Mol Biol* 2015;1282:1-23. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-2438-7_1.

12. Mousavizadeh L, Ghasemi S. Genotype and phenotype of COVID-19: Their roles in pathogenesis. *J Microbiol Immunol* 2020. [Epub ahead of print] 31 de marzo de 2020. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.03.022>.

13. Shereen MA, Khan S, Kazmi A, Bashir N, Siddique R. COVID-19 infection: Origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses. *J Adv Res* 2020;24:91-98. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2020.03.005>.

14. Johns Hopkins University & Medicine. Coronavirus COVID-19 Global Cases by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU). Baltimore, Maryland: Coronavirus Resource Center. Acceso 30 de marzo de 2020. Disponible en <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>.

15. Worldometers. info. Covid-19 coronavirus pandemic. Delaware, USA: Dadax Limited; 2020. Acceso 30 de marzo de 2020. Disponible en <https://www.worldometers.info/coronavirus/>.

16. 6. Instituto Nacional de Salud. Coronavirus(COVID - 2019) en Colombia. Bogotá, D.C.: Instituto Nacional de Salud; 2020. Acceso 30 de marzo de 2020. Disponible en <https://www.ins.gov.co/Noticias/Paginas/Coronavirus.aspx>.

17. World Health Organization (WHO). Coronavirus disease 2019 (COVID-19). Situation Report–86. Ginebra, Suiza: WHO; 2020. Acceso 16 de abril de 2020. Disponible en https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200415-sitrep-86-covid-19.pdf?sfvrsn=c615ea20_6.

18. Van Cuong L, Giang HTN, Linh LK, Shah J, Van Sy L, Hung TH, et al. The first Vietnamese case of COVID-19 acquired from China. *Lancet Infect Dis* 2020;20:408-409. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30111-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30111-0).

19. World Health Organization (WHO). Coronavirus disease 2019 (COVID-19). Situation Report–31. Ginebra, Suiza: WHO; 2020. p. 7. Acceso 18 de marzo de 2020. Disponible en https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200220-sitrep31-covid-19.pdf?sfvrsn=dfd11d24_2.

20. van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, et al. Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med* 2020;p. 3. <https://doi.org/10.1056/NE-JMc2004973>.

21. Heymann DL, Shindo N, Scientific WHO, Technical Advisory Group for Infectious H. COVID-19: what is next for public health? Lancet 2020;395:542-545. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30374-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30374-3).
22. Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, LofyKH, Wiesman J, Bruce H, et al. First case of 2019 novel coronavirus in the United States. N Engl J Med 2020;382:929-936. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001191>.
23. Yeo C, Kaushal S, Yeo D. Enteric involvement of coronaviruses: is faecal-oral transmission of SARS-CoV-2 possible? Lancet Gastroenterol Hepatol 2020; 5:335-337. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30048-0](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30048-0).
24. Rothe C, Schunk M, Sothmann P, Bretzel G, Froeschl G, Wallrauch C, et al. Transmission of 2019-nCoV infection from an asymptomatic contact in Germany. N Engl J Med 2020; 382:970-971. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2001468>.

Anexos

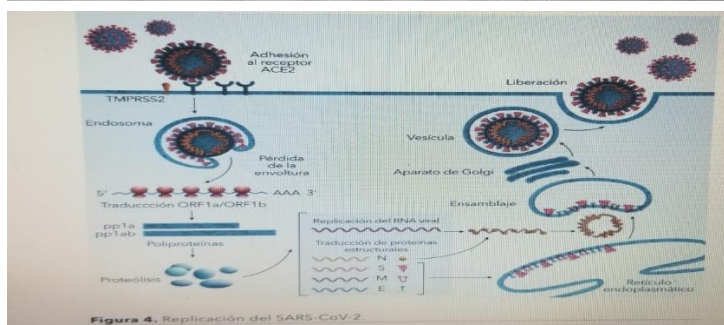
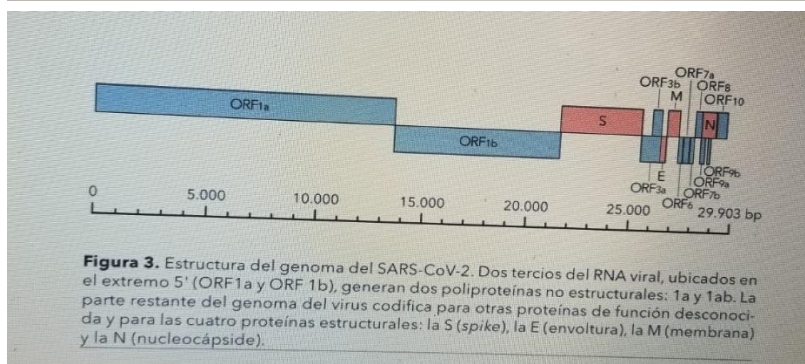
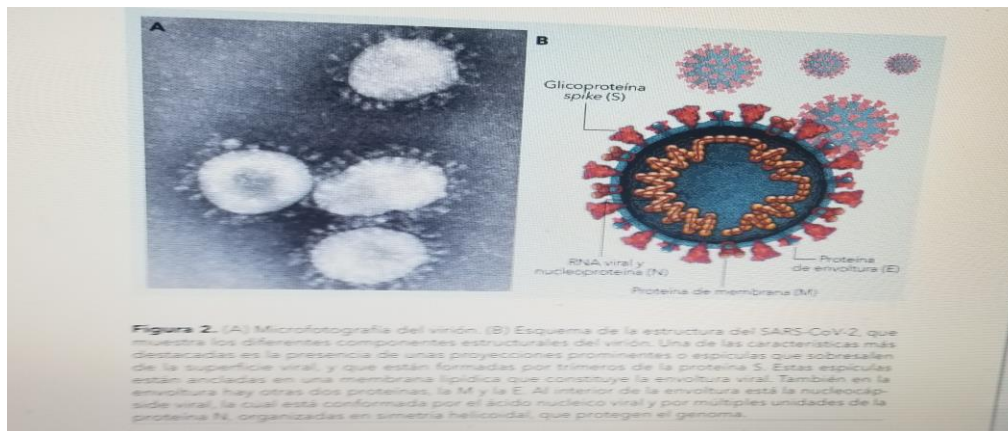


Tabla 2. Principales características de COVID-19, SARS y MERS			
Característica	SARS	MERS	COVID-19
Aparición del brote	Guangdong, China (noviembre 2002)	Zarga, Jordania (abril 2012)	Wuhan, China (diciembre 2019)
Virus causante	SARS-CoV	MERS-CoV	SARS-CoV-2
Número de países/regiones afectados	29	26	185
Receptor celular	ACE2	Dipeptidil peptidasa 4 (CD26)	ACE2
Periodo de incubación (días)	4,6 (rango entre 2 y 7)	5,2 (rango entre 2 y 13)	5,2 (rango entre 2 y 14)
Número reproductivo básico (R_0) del virus causante	2 a 3	<1	2,2 a 3,5
Letalidad estimada (%)	9,6% (a diciembre 31, 2003) No se han reportado casos nuevos	35% a 40% (a enero 31, 2020) Caso más reciente reportado en enero 2020	1% a 3% (a abril 24, 2020)
Totalidad de casos confirmados	774 (a diciembre 31, 2003)	866 (a enero 31, 2020)	2.626.321 (a abril 24, 2020)
Letalidad total	Fiebre, tos, dolor de garganta, mialgias, cefalea, diarrea, disnea	Fiebre, tos, disnea, mialgias, vómito, diarrea	Fiebre, tos, disnea, mialgias, neumonía, fatiga
Pruebas diagnósticas utilizadas	rRT-PCR, serología	rRT-PCR, serología	rRT-PCR, serología
Algunos tratamientos utilizados, no específicos	ribavirina, lopinavir, ritonavir, corticosteroides, inmunoglobulina intravenosa, plasma de pacientes convalescentes, IFN	ribavirina, lopinavir, ritonavir, corticosteroides, inmunoglobulina intravenosa, plasma de pacientes convalescentes, IFN	hidroxicloroquina, cloroquina, ribavirina, lopinavir, ritonavir, simvastatin

