

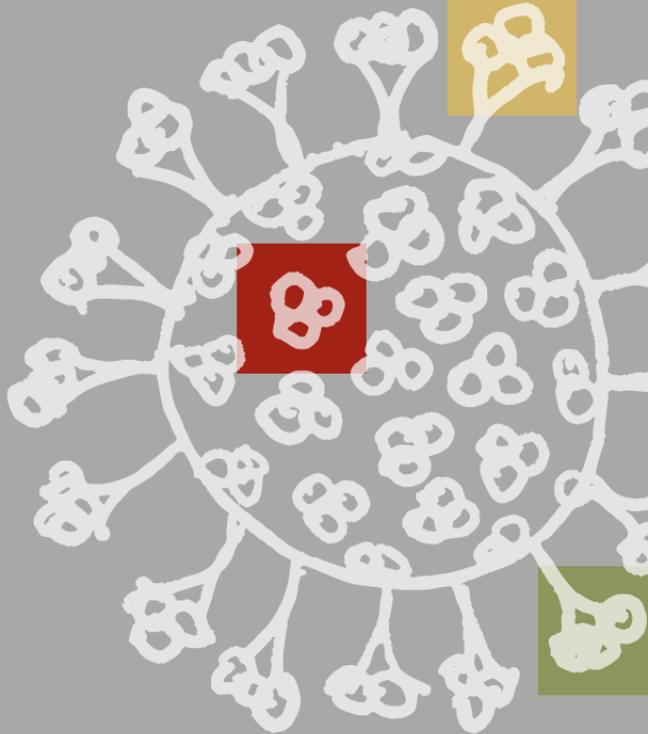


*Bernd Sebastian Kamps  
Christian Hoffmann*

# COVID REFERENCE

ESP | 2020.1

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



  
STEINHÄUSER  
VERLAG

Bernd Sebastian Kamps  
Christian Hoffmann  
COVID Reference  
[www.CovidReference.com](http://www.CovidReference.com)  
Edición 2020~1  
Uploaded on 7 April 2020

Traductora:  
**Anisha Gualani Gualani**

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

Bernd Sebastian Kamps  
Christian Hoffmann

# COVID Reference

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

Edición 2020~1

Steinhäuser Verlag

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

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

**Christian Hoffmann, M.D.**

Infektionsmedizinisches Centrum

Hamburg MVZ PartG (ICH)

ICH Stadtmitte

Glockengiesserwall 1

20095 Hamburg

[researchgate.net/profile/Christian\\_Hoffmann8](https://researchgate.net/profile/Christian_Hoffmann8)

**Descargo de responsabilidad**

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

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

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

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

CR\_ES 2020.1.02 – Uploaded on 7 April 2020

## Prefacio

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

Si bien el SARS-CoV-2 parece estar bajo control en China, la epidemia se está extendiendo rápidamente hacia el oeste. Lo que hace solo unas semanas parecía una hazaña imposible: imponer y hacer cumplir estrictas medidas de cuarentena y aislar a millones de personas, ahora es una realidad en muchos países. Las personas de todo el mundo tendrán que adaptarse e inventar nuevos estilos de vida para lo que es el evento más disruptivo desde la Segunda Guerra Mundial.

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

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

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

**Bernd Sebastian Kamps & Christian Hoffmann**

29 de marzo de 2020

## Autores contribuyentes

### **Thomas Kamradt, M.D.**

Professor of Immunology  
President, German Society of Immunology  
Institute of Immunology  
University Hospital Jena  
Leutragraben 3  
07743 Jena  
[thomas.kamradt@med.uni-jena.de](mailto:thomas.kamradt@med.uni-jena.de)  
[linkedin.com/in/thomas-kamradt-93816ba5/](https://www.linkedin.com/in/thomas-kamradt-93816ba5/)

## Grupo de trabajo de traducción

*Todos los colaboradores son voluntarios.*

**Alberto Desogus** (Italian)

*Emeritus oncologist, Oncological Hospital, Cagliari*

**Anisha Gualani Gualani** (Spanish)

*Medical student, Universidad de Sevilla-US*

**Bruno Giroux** (French)

*M. D.*

**Georges Mion** (French)

*Professor, M. D.*

*Service d'anesthésie réanimation*

*Hôpital Cochin Paris*

**Joana Catarina Ferreira Da Silva** (Portuguese)

*Medical student, University of Lisbon*

**Nicola Desogus** (Italian)

*Neurosurgeon, Brotzu Hospital, Cagliari*

**Patricia Bourcillier** (French)

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

**Sara Mateus Mahomed** (Portuguese)

*Medical student, University of Lisbon*

**Ulf Lüdeke** (German)

*Journalist, [www.SardinienIntim.com](http://www.SardinienIntim.com)*

**N. N.** (Chinese)

# Editing

**Attilio Baghino**

*Cover editor*

**Rob Camp**

*Copy editor*



# Contenido

1. Cronología 13
2. Epidemiología 29
  - Transmisión 29
  - La pandemia 33
  - Outcome 38
  - Perspectiva mundial 43
  - References 45
3. Inmunología del SARS-CoV-2 49
  - Anticuerpos protectores 50
  - Respuesta inmune celular 50
  - Anticuerpos potenciadores de la enfermedad inducidos por la vacuna. 51
4. Diagnóstico 53
5. Manifestaciones Clínicas 55
  - Síntomas y hallazgos. 55
  - Casos asintomáticos. 61
  - Clasificación clínica 62
  - Pronóstico 68
  - References 68

6. Tratamiento 73
  1. Inhibidores de la síntesis viral de ARN 75
  2. Inhibidores de entrada antivirales 80
  3. Inmunomoduladores y otras terapias inmunes. 84Outlook 87  
References 90
7. COVID-19 severo 99
8. Comorbilidades / Poblaciones especiales 101

# 1. Cronología

## Jueves 12 de diciembre 2019

En Wuhan, los funcionarios de salud comienzan a investigar a pacientes con neumonía viral. Con el tiempo, descubren que la mayoría de los pacientes tienen en común haber visitado el Mercado Mayorista de Mariscos de Huanan. El mercado es conocido por ser un centro de ventas de aves de corral, murciélagos, serpientes y otros animales salvajes.

## Lunes 30 de diciembre 2019

Li Wenliang ([en.wikipedia.org/wiki/Li\\_Wenliang](https://en.wikipedia.org/wiki/Li_Wenliang)), un oftalmólogo de Wuhan de 34 años, publica un mensaje en un grupo de WeChat alertando a otros médicos sobre una nueva enfermedad por coronavirus en su hospital a finales de diciembre. Él escribe que siete pacientes tienen síntomas similares al SARS y están en cuarentena. Li pide a sus amigos que informen a sus familias y aconseja a sus colegas que usen equipo de protección.

## Martes 31 de diciembre de 2019

La policía de Wuhan anuncia que están investigando a ocho personas por difundir rumores sobre un nuevo brote de enfermedades infecciosas (ver 30 de diciembre).

La Comisión Municipal de Salud de Wuhan informa sobre 27 pacientes con neumonía viral y un historial de exposición al mercado mayorista de mariscos de Huanan. Siete pacientes están gravemente enfermos. La principal manifestación clínica de los casos fue fiebre, algunos pacientes tuvieron dificultad para respirar y las radiografías de tórax mostraron lesiones infiltrativas pulmonares bilaterales. El informe dice que “la enfermedad es prevenible y controlable”. La OMS está informada.

<http://wjw.wuhan.gov.cn/front/web/showDetail/2019123108989>

## **Jueves 1 de enero**

El mercado mayorista de mariscos de Huanan está cerrado.

## **Viernes 3 de enero**

Li Wenliang es convocado a una oficina local de seguridad pública en Wuhan por “difundir rumores falsos”. Se ve obligado a firmar un documento en el que admite haber hecho “comentarios falsos” y “alterado el orden social”. Li firma una declaración acordando no discutir más la enfermedad.

En la red social de Weibo, la policía de Wuhan dice que ha emprendido acciones legales contra personas que “publicaron y compartieron rumores en línea causando un impacto negativo en la sociedad”. Al día siguiente, la información es tomada por CCTV, la televisión estatal. CCTV no especifica que las ocho personas acusadas de “difundir rumores falsos” son médicos.

## **Domingo 5 de enero**

La OMS alerta de que hay 44 pacientes con neumonía de etiología desconocida según las autoridades nacionales en China. De los 44 casos notificados, 11 están gravemente enfermos; mientras que, los 33 pacientes restantes están en condición estable. <https://www.who.int/csr/don/05-january-2020-pneumonia-of-unknown-cause-china/en/>

## **Martes 7 de enero**

Las autoridades chinas anuncian que han identificado un nuevo coronavirus (CoV) de pacientes en Wuhan (publicado previamente 17 días después: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017>). Los coronavirus son un grupo de virus que causan enfermedades en

mamíferos y aves. En humanos, los coronavirus más comunes (HCoV-229E, -NL63, -OC43 y -HKU1) circulan continuamente en la población humana; causan resfriados, a veces asociados con fiebre y dolor de garganta, principalmente en el invierno y principios de la primavera. Estos virus se transmiten al inhalar las gotas generadas cuando las personas infectadas tosen o estornudan, o al tocarse la cara tras contactar con una superficie donde han aterrizado dichas gotitas.

### **Domingo 12 de enero**

La secuencia genética del nuevo coronavirus se puso a disposición de la OMS. Los laboratorios en diferentes países comienzan a producir pruebas de diagnóstico de PCR específicas (el gobierno chino informa que no hay evidencia clara de que el virus se transmita fácilmente de persona a persona).

Dos días después de comenzar a toser, Li Wenliang (ver 30 de diciembre) es hospitalizado. Luego será diagnosticado con Covid.

### **Lunes 13 de enero**

Tailandia informa el primer caso fuera de China, una mujer que había llegado de Wuhan. Japón, Nepal, Francia, Australia, Malasia, Singapur, Corea del Sur, Vietnam, Taiwán, Tailandia y Corea del Sur notifican casos durante los próximos 10 días.

### **Sábado 18 de enero**

La Guía de literatura médica Amedeo ([www.amedeo.com](http://www.amedeo.com)) atrae la atención de más de 50,000 suscriptores a un estudio del Imperial College de Londres, *Estimating the potential total number of novel Coronavirus cases in Wuhan City, China*, por Imai et al. Los autores estiman que “un total de 1.723 casos de 2019-nCoV en la ciudad de Wuhan (IC 95%: 427 - 4.471) tuvieron síntomas antes del

12 de enero de 2020”. Oficialmente, solo se informaron 41 casos antes del 16 de enero.

## **Lunes 20 de enero**

China informa tres muertes y más de 200 infecciones. Ahora también se diagnostican casos fuera de la provincia de Hubei (Beijing, Shanghai y Shenzhen). Los países asiáticos comienzan a introducir evaluaciones obligatorias en los aeropuertos de todas las llegadas de áreas de alto riesgo de China.

## **Jueves 23 de enero**

En un movimiento audaz y sin precedentes, el gobierno chino pone en cuarentena a decenas de millones de personas. Nunca se ha hecho nada comparable en la historia humana. Nadie sabe cuán eficiente será.

Todos los eventos para el Año Nuevo Lunar (a partir del 25 de enero) se cancelan.

La OMS declara que el brote aún no constituye una emergencia pública de interés internacional ya que “no hay evidencia” de que el virus se propague fuera de China.

## **Viernes 24 de enero**

Se han diagnosticado al menos 830 casos en nueve países: China, Japón, Tailandia, Corea del Sur, Singapur, Vietnam, Taiwán, Nepal y los Estados Unidos.

Zhu y col. publican su informe exhaustivo sobre el aislamiento de un nuevo coronavirus que es diferente de MERS-CoV y SARS-CoV (texto completo: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017>). Describen ensayos sensibles para detectar ARN viral en muestras clínicas.

Wang y col. publica las características clínicas de 41 pacientes (texto completo: [doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30185-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30185-9)).

Chan y col. describe un grupo familiar de neumonía asociado con el nuevo coronavirus de 2019 que indica la transmisión de persona a persona (texto completo: [doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30154-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30154-9)).

## **Sábado 25 de enero**

El gobierno chino impone restricciones de viaje en más ciudades de Hubei. El número de personas afectadas por las medidas de cuarentena asciende a 56 millones.

Hong Kong declara una emergencia. Se cancelan las celebraciones de Año Nuevo y se restringen los enlaces a China continental.

## **Jueves 30 de enero**

La OMS declara que el coronavirus es una emergencia global. Mientras tanto, China notifica 7.711 casos y 170 muertes. El virus ahora se ha extendido a todas las provincias chinas.

## **Viernes 31 de enero**

Li Wenliang publica su experiencia en la comisaría de policía de Wuhan (ver 3 de enero) con la carta de advertencia en las redes sociales. Su publicación se vuelve viral.

India, Filipinas, Rusia, España, Suecia, Reino Unido, Australia, Canadá, Japón, Singapur, Estados Unidos, Emiratos Árabes Unidos y Vietnam confirman sus primeros casos.

## **Domingo 2 de febrero**

La primera muerte fuera de China, de un hombre chino de Wuhan, se informa en Filipinas. Dos días después se informa de una muerte en Hong Kong.

## **Jueves 6 de febrero**

Muere Li Wenliang, quien fue castigado por intentar dar la alarma sobre el coronavirus. Su muerte provoca una explosión de ira, dolor y demandas de libertad de expresión: <https://www.theguardian.com/global-development/2020/feb/07/coronavirus-chinese-rage-death-whistleblower-doctor-li-wenliang>.

## **Viernes 7 de febrero**

Hong Kong introduce penas de prisión para cualquiera que viole las reglas de cuarentena.

## **Lunes 10 de febrero**

Amedeo lanza un servicio semanal de literatura sobre Coronavirus que luego se llamaría *Amedeo Covid-19*.

## **Martes 11 de febrero**

Menos de tres semanas después de la introducción de medidas de cuarentena masiva en China, el número de casos notificados diariamente comienza a disminuir.

La OMS anuncia que la nueva enfermedad infecciosa se llamaría Covid-19 (enfermedad por Coronavirus 2019).

## **Miércoles 12 de febrero**

A bordo del crucero Diamond Princess atracado en Yokohama, Japón, 175 personas están infectadas con el virus. Durante los

siguientes días y semanas, casi 700 personas se infectarán a bordo.

## **Miércoles 19 de febrero**

Irán informa sobre dos muertes por el coronavirus.

En el estadio de San Siro en Milán, el equipo de fútbol de Atalanta de Bérgamo gana el partido de Liga de Campeones contra Valencia (4 a 1) frente a 44,000 fanáticos de Italia y España. Algunos espectadores han comparado el transporte masivo de Bérgamo a Milán y el regreso, las horas de gritos y en cientos de bares con una verdadera bomba biológica de coronavirus.

## **Jueves 20 de febrero**

Un paciente de 30 años ingresado en la unidad de cuidados intensivos (UCI) en el Hospital Codogno (Lodi, Lombardía, Italia) dio positivo por SARS-CoV-2. Durante las siguientes 24 horas, el número de casos notificados aumentaría a 36, sin vínculos con el paciente o casos positivos previamente identificados. Es el comienzo de la epidemia italiana. [jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2763188](https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2763188)

## **Domingo 23 de febrero**

El Carnaval de Venecia se cierra pronto y los eventos deportivos se suspenden en las regiones italianas más afectadas.

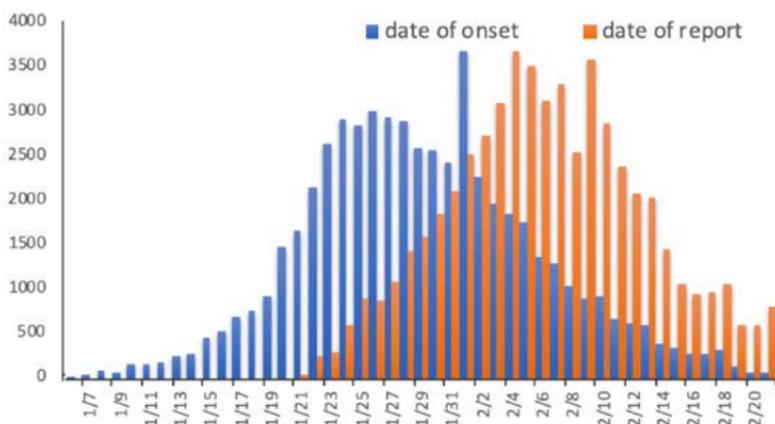
## **Lunes 24 de febrero**

Bahrein, Iraq, Kuwait, Afganistán y Omán informan sus primeros casos.

## Martes 25 de febrero

Se presenta al público un informe de una misión conjunta de 25 expertos internacionales y chinos. La misión viajó a varias provincias chinas diferentes. Los hallazgos más importantes son que la epidemia china alcanzó su punto máximo y se produjo una crisis entre el 23 de enero y el 2 de febrero, y luego disminuyó constantemente.

[https://www.who.int/publications-detail/report-of-the-who-china-joint-mission-on-coronavirus-disease-2019-\(covid-19\)](https://www.who.int/publications-detail/report-of-the-who-china-joint-mission-on-coronavirus-disease-2019-(covid-19))



**Figura 1. Casos de Covid-19 en China, enero / febrero de 2020.** Curvas epidémicas por inicio de síntomas y fecha del informe el 20 de febrero de 2020 para casos de COVID-19 confirmados por laboratorio para toda China. Modificado del Informe de la Misión Conjunta OMS-China sobre la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19). 16-24 de febrero de 2020. [https://www.who.int/publications-detail/report-of-the-who-china-joint-mission-on-coronavirus-disease-2019-\(covid-19\)](https://www.who.int/publications-detail/report-of-the-who-china-joint-mission-on-coronavirus-disease-2019-(covid-19))

Ésta fue la primera prueba de que el uso agresivo de las cuarentenas ordenadas por el gobierno chino era lo correcto. Desafortunadamente, los países europeos que no experimentaron la epi-

demia de SARS en 2003, perderían tiempopreciado antes de seguir el ejemplo chino.

Durante las siguientes 24 horas, Noruega, Dinamarca, los Países Bajos, Irlanda del Norte, Estonia, Rumania, Grecia, Georgia, Pakistán, Macedonia del Norte y Brasil informan los primeros casos.

### **Miércoles 26 de febrero**

Un presidente, temiendo sus posibilidades de ser reelegido, minimiza la amenaza de la pandemia de coronavirus y dice: “Noticias falsas de bajas calificaciones. . . están haciendo todo lo posible para que el Coronavirus [sic] se vea como lo peor posible”. <https://www.bmj.com/content/368/bmj.m941>

Dos días después, el mismo individuo invoca a la magia con palabras como: “Va a desaparecer. Un día, como un milagro, desaparecerá”.

### **Viernes 28 de febrero**

Un vistazo rápido a los casos europeos diagnosticados fuera de Italia del 24 al 27 de febrero revela que 31 de 54 personas (57%) habían viajado recientemente al norte de Italia. Los epidemiólogos se dan cuenta inmediatamente de que se está formando una situación inusual e informan al gobierno italiano.

### **Sábado 7 de marzo**

Los datos oficiales muestran que las exportaciones de China cayeron un 17,2% en los primeros dos meses del año.

### **Domingo 8 de marzo**

Italia impone una estricta cuarentena a 16 millones de personas en el estado de Lombardía y otras 14 áreas en el norte.

## **Lunes 9 de marzo**

Italia extiende estrictas medidas de cuarentena a todo el país de 60 millones de personas. El Gobierno declara al territorio italiano como una “zona de seguridad” con estrictas medidas de cuarentena. Se les dice a todas las personas que se queden en casa a menos que necesiten salir por “razones laborales o familiares válidas”. Las escuelas están cerradas.

Irán libera a 70,000 prisioneros debido al brote del virus en el país.

## **Martes 10 de marzo**

Xi Jinping recorre la ciudad de Wuhan y reclama una victoria provisional en la batalla contra covid-19. Los dos últimos de los 16 hospitales temporales de la ciudad están cerrados.

## **Miércoles 11 de marzo**

La OMS declara que el brote de coronavirus es una pandemia.

Todas las escuelas en Madrid y sus alrededores, desde jardines de infancia hasta universidades, están cerradas durante dos semanas.

## **Jueves 12 de marzo**

Italia cierra todas las tiendas, excepto supermercados y farmacias.

En España, 70,000 personas en Igualada (región de Barcelona) y otros tres municipios están en cuarentena durante al menos 14 días. Es la primera vez que España adopta medidas de aislamiento para municipios enteros.

Emmanuel Macron, el presidente francés, anuncia el cierre de guarderías, escuelas y universidades a partir del lunes 16 de marzo. Él declara: “Un principio nos guía a definir nuestras ac-

ciones, nos guía desde el principio a anticipar esta crisis y luego a manejarla durante varias semanas, y debe continuar haciéndolo: es la confianza en la ciencia. Es escuchar a los que saben “. Algunos de sus colegas también deberían haber escuchado.

### **Viernes 13 de marzo**

El primer ministro de un antiguo país de la UE introduce la noción de “inmunidad colectiva” como una solución a los repetidos episodios futuros de epidemias de coronavirus. El tratamiento de choque es aceptar que el 60% de la población contraerá el virus, desarrollando así una inmunidad colectiva y evitando futuras epidemias de coronavirus. Las cifras son nefastas. Con un poco más de 66 millones de habitantes, unos 40 millones de personas se infectarían, 4 a 6 millones se enfermarían gravemente y 2 millones requerirían cuidados intensivos. Alrededor de 400,000 británicos morirían. El primer ministro prevee que “muchas familias más van a perder seres queridos antes de tiempo”.

### **Sábado 14 de marzo**

El gobierno español pone a todo el país en cuarentena, diciéndole a todas las personas que se queden en casa. Las excepciones incluyen la compra de alimentos o suministros médicos, ir al hospital, al trabajo u otras emergencias.

El gobierno francés anuncia el cierre de todos los lugares públicos “no esenciales” (bares, restaurantes, cafeterías, cines, discotecas) después de la medianoche. Solo las tiendas de alimentos, farmacias, bancos, estancos y estaciones de servicio pueden permanecer abiertas.

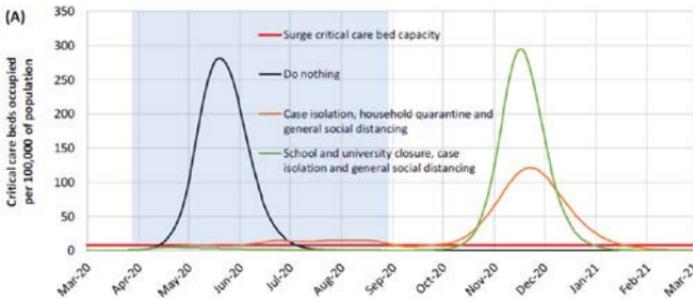
## Domingo 15 de marzo

Francia llama a 47 millones de votantes a la encuesta. Tanto el gobierno como los líderes de la oposición parecen estar a favor de mantener las elecciones municipales. ¿Es este un ejemplo de libro de texto de interferencia no aceptable de la política de partidos con el manejo sólido de una epidemia mortal? Los futuros historiadores tendrán que investigar.

## Lunes 16 de marzo

**Ferguson et al.** publican un nuevo estudio de modelos sobre los probables resultados del Reino Unido y los Estados Unidos durante la pandemia de COVID-19. En ausencia (improbable) de medidas de control o cambios espontáneos en el comportamiento individual, los autores esperan que ocurra un pico de mortalidad (muertes diarias) después de aproximadamente 3 meses. Esto daría como resultado que el 81% de la población de los EE. UU., aproximadamente 264 millones de personas, contraiga la enfermedad. De ellos, 2.2 millones morirían, incluido el 4% a 8% de los estadounidenses mayores de 70 años. Más importante, para la segunda semana de abril, la demanda de camas de cuidados críticos sería 30 veces mayor que la oferta.

El modelo luego analiza dos enfoques: mitigación y supresión. En el escenario de mitigación, el SARS-CoV-2 continúa propagándose a un ritmo lento para evitar un colapso de los sistemas hospitalarios. En el escenario de supresión, las medidas extremas de distanciamiento social y las cuarentenas en el hogar detendrían la propagación del virus. El estudio también ofrece una perspectiva en el momento en que se levantan las estrictas medidas de “quedarse en casa”. La perspectiva es sombría: la epidemia se recuperaría.



**Figure 2.** Impact of non-pharmaceutical interventions (NPIs) to reduce COVID-19 mortality and healthcare demand. (por Ferguson et al.)

Francia impone estrictas medidas de confinamiento.

## Martes 17 de marzo

Siete millones de personas en el área de la Bahía de San Francisco reciben instrucciones de “refugiarse en el lugar” y se les prohíbe salir de sus hogares, excepto para “actividades esenciales” (comprar alimentos, medicamentos y otras necesidades). La mayoría de las empresas están cerradas. Las excepciones son supermercados, farmacias, restaurantes (solo para llevar y entrega), hospitales, estaciones de servicio y bancos.

## Miércoles 18 de marzo

Un estudio de [Wang J, et al.](#) sugiere que la alta temperatura y la alta humedad relativa podrían reducir la transmisión de COVID-19. ¿El verano y la temporada de lluvias en el hemisferio norte alterarán el curso de la epidemia del coronavirus?

## Jueves 19 de marzo

Por primera vez desde el comienzo del brote de coronavirus, no ha habido nuevos casos en Wuhan y en la provincia de Hubei.

El gobernador californiano Gavin Newsom ordena a toda la población de California (40 millones de personas) que se quede en casa. Los residentes solo pueden abandonar sus hogares para satisfacer las necesidades básicas como comprar alimentos, ir a la farmacia o al médico, visitar a familiares y hacer ejercicio.

## Viernes 20 de marzo

Italia notifica 6,000 casos nuevos y 627 muertes en 24 horas.

En España, el encierro debido al coronavirus reduce la delincuencia en un 50%.

China informa que no hay nuevos casos de coronavirus locales durante tres días consecutivos. Se alivian las restricciones, [se reanuda la vida normal](#). El mundo entero ahora mira a China. ¿Se propagará el virus nuevamente?

El estado de Nueva York, ahora el centro de la epidemia estadounidense (población: 20 millones), declara un bloqueo general. Comenzando el domingo por la noche (22 de marzo), las personas deben salir de casa solo para comer, tomar medicinas y hacer ejercicio al aire libre. Los negocios esenciales (supermercados, restaurantes con comida para llevar o entrega, farmacias y lavanderías) permanecerán abiertos. ¿Tiendas de licores? ¡Negocio esencial!

## Lunes 23 de marzo

Por fin, el Reino Unido establece medidas de contención, aunque son consideradas tardías por muchos expertos. Son menos estrictas que los de Italia, España y Francia.

La canciller alemana, Angela Merkel, decide ponerse en cuarentena después de entrar en contacto con una persona que dio positivo por coronavirus.

### **Martes 24 de marzo**

De todos los casos registrados en España, el 12% corresponde a los trabajadores sanitarios.

Los Juegos Olímpicos de Tokio se posponen hasta 2021.

India ordena un cierre nacional. A nivel mundial, tres mil millones de personas están ahora encerradas.

### **Miércoles 25 de marzo**

Después de semanas de estrictas medidas de contención, las autoridades chinas levantan las restricciones de viaje en la provincia de Hubei. Para viajar, los residentes necesitarán el “Código Verde” provisto por un sistema de monitoreo que usa la aplicación AliPay.

Una joven de 16 años sin enfermedades subyacentes muere en el sur de París por COVID-19.

### **Jueves 26 de marzo**

America First: Estados Unidos es ahora el país con el mayor número de casos conocidos de coronavirus en el mundo.

El SARS-CoV-2 se está extendiendo a bordo del portaaviones USS Theodore Roosevelt.

Por temor a reactivar la epidemia, China prohíbe que la mayoría de los extranjeros ingresen al país.

### **Viernes 27 de marzo**

El Primer Ministro y el Ministro de Salud de un país ex-UE dan positivo por coronavirus.

The Lancet publica COVID-19 y el NHS: “un escándalo nacional”.

Un artículo de McMichael et al. describe una tasa de letalidad del 33% para los residentes infectados con SARS-CoV-2 de un centro de atención a largo plazo en el condado de King, Washington, EE. UU.

### **Domingo 29 de marzo**

En Italia, 50 médicos han muerto por COVID-19, la mitad de ellos eran médicos de familia.

The Guardian publica un artículo que sugiere que aquellos líderes estadounidenses que niegan la gravedad de la pandemia podrían tener las manos manchadas de sangre. La falta de acción contra la epidemia de SARS-CoV-2 es el peor error cognitivo en la historia de los Estados Unidos.

## 2. Epidemiología

Bernd Sebastian Kamps

En diciembre de 2019, varios pacientes de Wuhan, República Popular de China, desarrollaron una neumonía e insuficiencia respiratoria que recuerdan a la epidemia del SARS de 2003 (WMHC 2019, [www.SARSReference.com](http://www.SARSReference.com)). A principios de enero de 2020, se cultivó un nuevo virus a partir de muestras de líquido de lavado broncoalveolar y se descubrió que era un betacoronavirus (Zhu N 2020). Entre entonces y el momento de este escrito (29 de marzo), el virus se ha extendido a todos los rincones del mundo. Más de 700,000 casos han sido diagnosticados y 30,000 personas han muerto. Para cuando lea este capítulo, los números habrán aumentado nuevamente.

### Transmisión

#### **Difusión de persona a persona**

La transmisión del coronavirus se produce a través del aire, por vía fecal-oral o a través de fómites (un fómite es cualquier objeto inanimado que, cuando está contaminado o expuesto a agentes infecciosos como un virus, puede transferir una enfermedad a otra persona que entre en contacto con e'l, por ejemplo, botones de elevadores, grifos de baños, etc. [Cai J 2020]). Se supone que el SARS-CoV-2 se transmite principalmente a través del contacto de persona a persona a través de gotitas respiratorias generadas por la tos y los estornudos. No está claro si y en qué medida otras rutas de transmisión son epidemiológicamente relevantes. El virus podría aislarse de las muestras de inodoros y sumideros, lo que sugiere que la eliminación de virus en las heces podría ser una posible ruta de transmisión (Young 2020, Tang A 2020). El

tema de los fómites es aún más un tema de ansiedad pública: ¿se puede transmitir el SARS-CoV-2 a través de una baguette francesa o artículos comprados en un supermercado? Un estudio (van Doremalen 2020) mostró que el virus puede ser detectable como aerosoles hasta durante tres horas, hasta cuatro horas con cobre, hasta 24 horas con cartón y hasta dos o tres días con plástico y acero inoxidable. De ahí el consejo imprescindible para el lavado de manos regular y completo.

La transmisión de SARS-CoV-2 de persona a persona se demostró en pocas semanas (Chan JF 2020, Rothe 2020). Incluso las personas asintomáticas pueden transmitir el virus y se cree que una proporción sustancial de transmisión secundaria ocurre antes del inicio de la enfermedad (Nishiura 2020).

El virus SARS-CoV-2 es altamente contagioso, con un número de reproducción básico R de alrededor de 2.5 (Chan JF 2020, Tang B 2020, Zhao S 2020) (R indica el número promedio de infecciones que un caso puede generar en el transcurso del período infeccioso en una población ingenua y no infectada).

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

## **Propagación nosocomial**

La propagación nosocomial del virus está bien documentada y parece alimentar la epidemia en algunos lugares. Dentro de las primeras 6 semanas de la epidemia en China, 1.716 casos entre los trabajadores de la salud fueron confirmados por pruebas de ácido nucleico, y al menos 5 murieron (0.3%) (Wu Z 2020). Aunque las medidas apropiadas de control de infecciones hospitalarias pueden prevenir la transmisión nosocomial de SARS -CoV-2 (Chen VCC 2020), trabajar en un departamento de alto riesgo,

más horas de servicio y una higiene de manos subóptima después de contactar con los pacientes se asociaron con un mayor riesgo de infección (Ran L 2020). A principios de marzo de 2020, alrededor de la mitad de los 200 casos en Cerdeña se encontraban entre el hospital y otros trabajadores de la salud. A fines de marzo, el personal médico representaba el 12% y el 8% de las infecciones españolas e italianas, respectivamente. La mayoría de los países europeos parecen estar mal preparados para la epidemia. A 28 de marzo, 51 médicos habían muerto en Italia (aproximadamente la mitad de ellos eran médicos de familia) y cinco en Francia.

### **Instalaciones de cuidado a largo plazo**

Los centros de atención a largo plazo son entornos de alto riesgo para enfermedades respiratorias infecciosas. En un centro de enfermería especializada en el condado de King, Washington, EE. UU., se diagnosticaron 167 casos de COVID-19 en menos de tres semanas después de la identificación del primer caso: 101 residentes, 50 individuos del personal de atención médica y 16 visitantes (McMichael 2020) (Tabla 1).

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

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

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

## Cruceros

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

## La pandemia

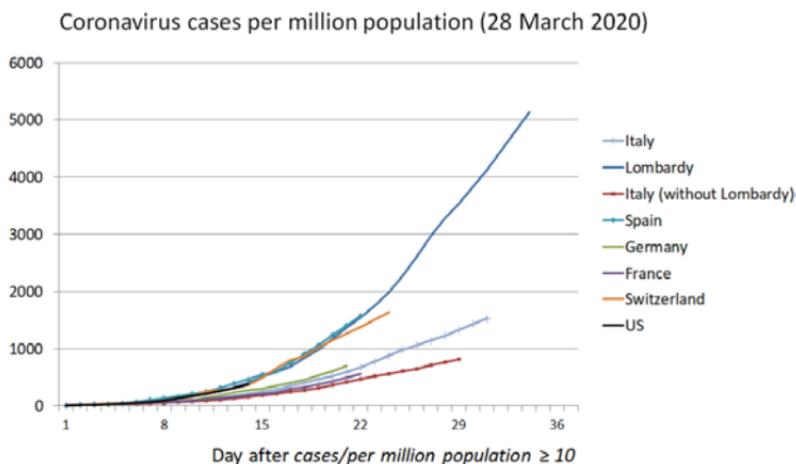
La epidemia de COVID-19 comenzó en Wuhan, en la provincia de Hubei, China, y se extendió en 30 días desde Hubei al resto de China continental, a países vecinos (en particular, Corea del Sur, Hong Kong y Singapur) y al oeste, a Irán, Europa y el continente americano. Los primeros grandes brotes ocurrieron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

### China

La propagación a nivel nacional a todas las provincias en enero de 2020 fue favorecida por los viajeros que partieron de Wuhan antes del Festival de Primavera de China (Zhong P 2020). En un estudio sobre casos notificados hasta el 11 de febrero, entre 44.672 casos confirmados, la mayoría tenían entre 30 y 79 años (86.6%), diagnosticados en Hubei (74.7%) y considerados leves (80.9%) (Wu 2020). Un total de 1,023 muertes ocurrieron entre los casos confirmados para una tasa de letalidad general del 2.3%.

### Lombardía y Europa

Italia fue el primer país europeo afectado por la pandemia. El análisis completo del genoma de los aislados de SARS-CoV-2 sugiere que el virus se introdujo en múltiples ocasiones (Giovanetti 2020). Aunque el primer caso local se diagnosticó solo el 20 de enero, la fuerza del brote también sugiere que el virus había estado circulando durante semanas. Las personas de Milán recuerdan haber discutido la ocurrencia frecuente y frecuente de neumonía a mediados de enero (Dario Barone, comunicación personal).



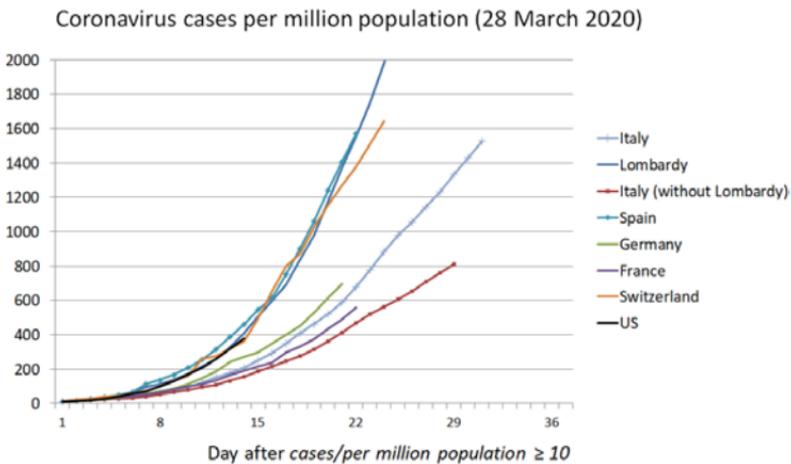
**Figura 1.** Casos de coronavirus (por millón de habitantes) en Italia, España, Alemania, Francia y Suiza. Los datos italianos se dividen en Lombardía y sin Lombardía.

Fuente: Robert-Koch-Institute, worldometers.info, Johns Hopkins CSSE

La Figura 1 muestra el número de casos de coronavirus por millón de habitantes. El día 1 del eje X refleja el primer día de casos por millón de habitantes  $\geq 10$  (Tabla 2). Los datos sugieren que las epidemias en España, Francia y Alemania iban rezagadas con respecto a Italia en unos 10 días. La Figura 2 se acerca al 20% inferior de la Figura 1. Parece que ningún país se salvará.

**Table 2.** Day 1: Cases  $\geq 10$  per million population

Region/Country	Día 1	Casos	Casos / millones población
Lombardía	<b>24 February</b>	126	12.6
Italia (sin Lombardía)	<b>29 February</b>	500	10.0
Italia	<b>27 February</b>	650	10.7
Francia	<b>7 March</b>	949	14.2
España	<b>8 March</b>	673	14.4
Alemania	<b>8 March</b>	847	10.2
Suiza	<b>9 March</b>	102	11.9
EE. UU.	<b>15 March</b>	3553	10.8

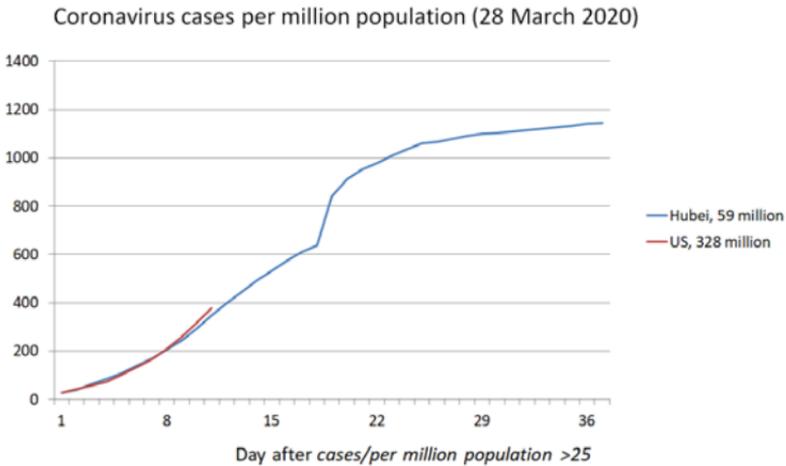
**Figura 2.** Igual que la Figura 1, pero corte en el eje y en 2000.

Todavía no se explica por qué la epidemia ha dado un giro tan dramático en la parte norte de Italia, especialmente en Lombardía, mientras que otras áreas, especialmente las provincias del sur, están relativamente a salvo. Un evento superdifusor pudo haber sido el partido de Liga de Campeones entre Atalanta (Bérgamo y Valencia) el 19 de febrero en el estadio San Siro de Milán. Cuarenta y cuatro mil fanáticos de Italia y España fueron testigos de la victoria 4 a 1 del equipo italiano. Algunos observadores han considerado el transporte masivo desde Bérgamo a Milán y el regreso, las horas de gritos y las siguientes festividades en innumerables bares como una coronavirus “bomba biológica”. Una explicación más científica es que el SARS-CoV-2 había estado circulando en el norte de Italia desde el 1 de enero de 2020 (Cereda 2020) y no más tarde del 15 de enero.

¿Cómo podría perderse el comienzo de una epidemia tan importante? Señalar la negligencia profesional de médicos y hospitales es una justificación populista. Sin embargo, las señales en la pared podrían haber estado bien ocultas. Durante la temporada anual de gripe, las muertes por COVID-19 en personas de edad avanzada podrían interpretarse fácilmente como muertes por gripe, y la rápida propagación en el grupo de edad social más activo, los jóvenes abarrotados en bares, restaurantes y discotecas, no habría causado la muerte. Las encuestas serológicas futuras podrían responder a la pregunta de por qué Lombardía fue tan golpeada.

## **Norteamérica**

Debido al liderazgo fallido, el número de casos en los Estados Unidos parece estar destinado a una epidemia del tipo de Lombardía y probablemente será más grave que la epidemia en Hubei, la zona más afectada de China. Hasta ahora, solo unos pocos estados han declarado un bloqueo general. Nueva York es actualmente el epicentro del brote del país.



**Figura 3.** Falló el liderazgo de los Estados Unidos. La epidemia estadounidense en camino a ser más mortal que la epidemia en Hubei, la provincia más afectada de China.

## África y Sudamérica

Se informan nuevos casos en todo el mundo, pero las cifras aún son relativamente bajas en África y América del Sur. Un estudio estimó el riesgo de transmisión del SARS-CoV-2 a través del vuelo de pasajeros desde cuatro ciudades importantes de China (Wuhan, Beijing, Shanghai y Guangzhou) (Haider 2020). Del 1 al 31 de enero, 388.287 pasajeros se destinaron a 1.297 aeropuertos en 168 países o territorios en todo el mundo. En enero, el riesgo de transmisión del virus a África y América del Sur parecía ser bajo. Sin embargo, un bloqueo de tres semanas comenzó en Sudáfrica, que hasta ahora tiene el mayor número de infecciones detectadas en África subsahariana con más de 1.000, con dos muertes.

## Outcome

### **Outcome del paciente**

Ver capítulo Presentación clínica.

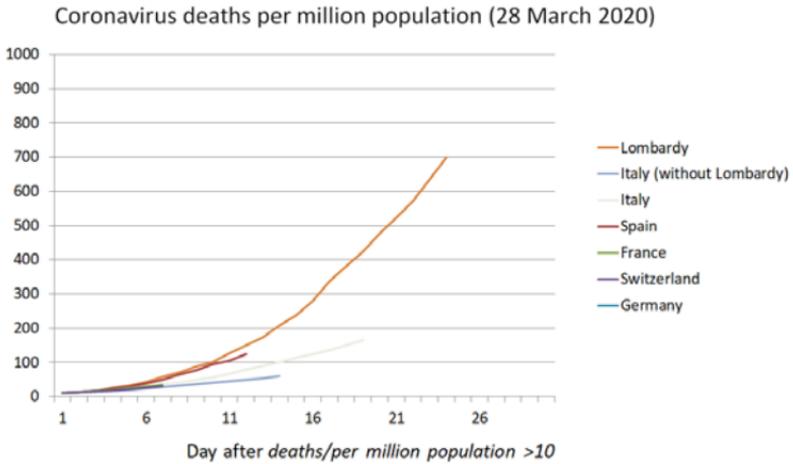
### **Outcome de los países**

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

Tres meses después del comienzo de la epidemia, las autoridades chinas comenzaron a levantar las restricciones de viaje, restaurando lentamente la vida a la normalidad incluso en las provincias más afectadas. Al mismo tiempo, la epidemia está explotando en los Estados Unidos debido a un vacío de liderazgo sin precedentes.

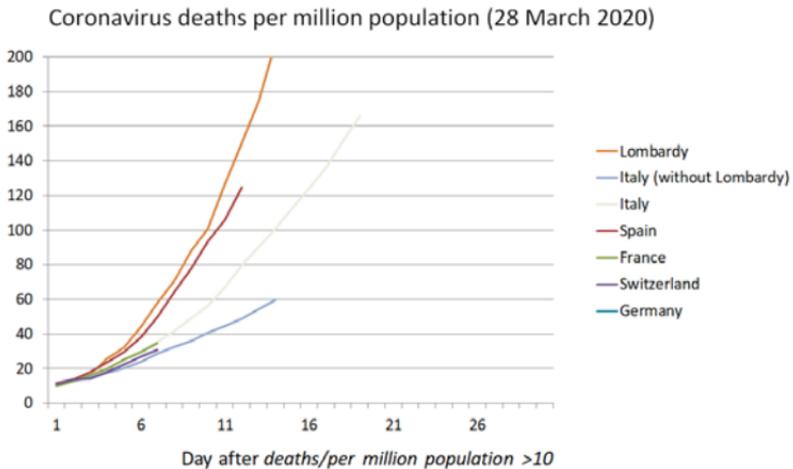
### **Resultado pandémico**

El futuro de una epidemia de COVID depende de las medidas adoptadas por diferentes países y estados. En ausencia de medidas de control, se espera un pico de mortalidad (muertes diarias) después de aproximadamente 3 meses (Ferguson 2020). Esto resultaría “en el 81% de la población de los Estados Unidos, aproximadamente 264 millones de personas, contrayendo la enfermedad. De ellos, 2.2 millones morirían, incluido el 4% al 8% de los estadounidenses mayores de 70 años “.



**Figura 4.** Muertes por coronavirus (por millón de habitantes) en Italia, España, Francia, Suiza y Alemania. Los datos italianos se dividen en Lombardía y sin Lombardía.

Fuente: Instituto Robert Koch, worldometers.info, Johns Hopkins CSSE



**Figura 5.** Igual que la Figura 5, pero corte en el eje y a 200

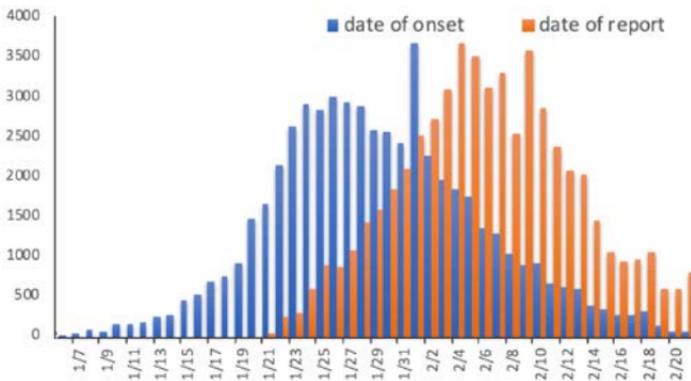
Algunos políticos consideraron seriamente la estrategia de “dejar que el virus se suelte”, especulando sobre los rendimientos de inversión. Después de tres meses, cuando toda la pandemia haya terminado:

- El país evitaría la dramática recesión económica que parece inevitable en países y estados que optaron por medidas estrictas de contención (Italia, España, Francia, California, Nueva York, India, por nombrar solo algunos).
- El 70% de la población estaría inmunizada contra nuevos brotes (a través de la infección con SARS-CoV-2) y podrá mirar hacia la próxima temporada de invierno con un temperamento uniforme. (¿Cuánto duraría la inmunidad adquirida? Tal vez solo unos pocos años. Consulte el capítulo Inmunología de la infección por SARS-CoV-2, página xxx.)

En el otro extremo del espectro de la intervención pública, países como China, Italia, España y Francia introdujeron medidas draconianas de contención. En 8 semanas, China redujo el número de nuevas infecciones en China al rango de dos dígitos.

Al momento de escribir, 28 de marzo, la Figura 6 es la figura más importante de la epidemia. Demuestra que las medidas estrictas de contención son capaces de frenar una epidemia de SARS-CoV-2. La figura presenta las curvas epidémicas chinas COVID-19 de casos confirmados por laboratorio, por inicio de síntomas (azul) y, por separado, por fecha de informe (naranja). Los datos se compilaron el 20 de febrero de 2020, cuatro semanas después del comienzo de las medidas de contención que incluyeron un bloqueo a casi 60 millones de personas en la provincia de Hubei, así como restricciones de viaje para cientos de millones de ciudadanos chinos. Las columnas azules muestran que (1) la epidemia creció rápidamente del 10 al 22 de enero, (2) los casos informa-

dos (por fecha de inicio) alcanzaron su punto máximo y se estabilizaron entre el 23 de enero y el 28 de enero y (3) disminuyeron constantemente a partir de entonces (aparte de un pico informado el 1 de febrero). Según estos datos, podríamos esperar una disminución en los casos notificados alrededor de tres semanas después de la implementación de medidas estrictas de contención.



**Figura 6.** El brote chino en enero / febrero de 2020. Curvas epidémicas por inicio de síntomas y fecha del informe el 20 de febrero de 2020 para casos COVID-19 confirmados por laboratorio para toda China. Modificado del Informe de la Misión Conjunta OMS-China sobre la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19). 16-24 de febrero de 2020.

[https://www.who.int/publications-detail/report-of-the-who-china-joint-mission-on-coronavirus-disease-2019-\(covid-19\)](https://www.who.int/publications-detail/report-of-the-who-china-joint-mission-on-coronavirus-disease-2019-(covid-19))

Se espera que Italia disminuya el número de casos nuevos notificados diariamente alrededor del 31 de marzo, mientras que España, Francia y Alemania entrarán en una fase descendente a principios de abril. El Reino Unido entró en el bloqueo demasiado tarde.

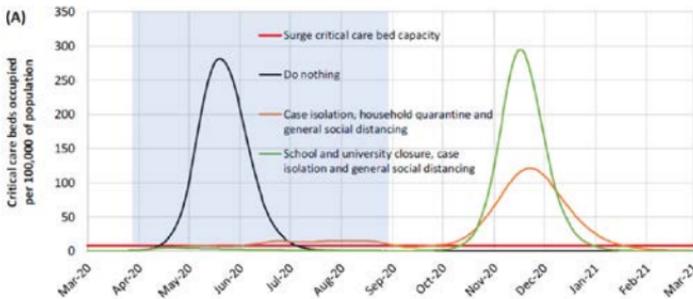
**Tabla 2.** ¿Cuándo debemos esperar que disminuya el número de casos nuevos de SARS-CoV-2 reportados?

País	Implementación de medidas de contención	Disminución esperada en el número de casos nuevos reportados
Italia	10 March	31 March
España	14 March	4 April
Alemania	16 March	6 April
Francia	17 March	7 April
San Francisco	19 March	9 April
New York	20 March	10 April
Reino Unido	23 March	13 April

La pregunta que todos tienen en mente hoy: ¿Cuánto durarían los efectos de las medidas de contención de tres meses o incluso de cinco meses? El estudio mencionado anteriormente (Ferguson 2020) predice que después de levantar estrictas medidas de “quedarse en casa” (medidas de distanciamiento social extremo y cuarentenas en el hogar), ¡la epidemia simplemente se recuperaría (Figura 7)!

El estudio tiene una serie de variables desconocidas. En primer lugar, las personas tienen la capacidad de aprender. En cualquier segunda “ola” de la epidemia de coronavirus, no habrá reuniones masivas, ni el Campeonato Europeo de Fútbol UEFA 2020 ni los Juegos Olímpicos de Verano 2020 en Tokio. Las discotecas, pubs y todos los demás lugares que hace semanas pusieron a las personas en contacto cercano estarían cerrados hasta nuevo aviso. En la vida diaria, todos tomarían medidas al experimentar fiebre y tos y sugerirían acciones al presenciarlo. Se realizarán pruebas a

gran escala con un amplio seguimiento de contactos y medidas de cuarentena posteriores. Incluso después del cierre, la vida no será como era antes de 2020.



**Figura 7.** Impacto de las intervenciones no farmacéuticas (NPI) para reducir la mortalidad por COVID-19 y la demanda de atención médica (Fuente: Ferguson 2020).

## Perspectiva mundial

Las próximas semanas serán extraordinariamente intensas. Veremos, día tras día, lo que sucede en China a medida que levanta con precaución, una tras otra, las medidas de contención que aún existen. Esperaremos ansiosamente el pico de la epidemia italiana y, más tarde, la evolución en España, Francia, Alemania, el Reino Unido y todos los demás países del mundo que impusieron el bloqueo de sus poblaciones. Nos regocijaremos cuando la orden “Quedarse en casa” dé paso a “Salir de nuevo”. Y todos estaremos asustados ante la perspectiva de ver que el número de nuevos casos de SARS-CoV-2 aumente una vez más.

Entonces, ¿cuál será nuestra vida futura? ¿Una existencia de péndulo de tres meses “Quédese en casa” intercalada con unos meses “Salga de nuevo”? Económicamente, esto es insostenible. Lo que se puede hacer esta vez, el aislamiento actual de un mes de toda la población, no se puede repetir. Una recesión de pro-

porciones invisibles provocaría agitación social y la agitación social socavaría cualquier medida de contención.

A menos que se desarrolle y produzca una droga o vacuna milagrosa y se produzca rápidamente en cantidades suficientes, los ciudadanos de todo el mundo tendrá que inventar medidas intermedias. Algunos epidemiólogos especulan que la “cuarentena de la abuela” podría ser el último recurso del dilema COVID: poner en cuarentena a todas las personas mayores de 60 años, así como a aquellas que tienen afecciones médicas graves durante tres meses. (En la vejez, el tiempo vuela, vuela más rápido cada año. Dígale a sus abuelos que no será largo). Dígale a los mayores de 50 años que se queden en casa con la mayor frecuencia posible. Ahora deje que el virus se suelte para infectar al resto de la población. Después de tres meses, más de la mitad de la población tendría anticuerpos contra el SARS-CoV-2, la epidemia podría haber terminado y la abuela y el abuelo podrían regresar al mundo.

¿Es la “cuarentena de la abuela” la bala mágica? Podríamos saberlo pronto porque algunos países están tentados a intentar ese enfoque; sin embargo, la capacidad de las unidades de cuidados intensivos podría extenderse más allá de la capacidad incluso con todas las personas mayores de 40 años en cuarentena. Mientras tanto, todas las opciones están sobre la mesa y se están evaluando. Estamos caminando sobre arenas movedizas. En las próximas semanas, la humanidad tendrá que ser flexible, no hay reglas grabadas en piedra y se deberán estudiar todos los aspectos necesarios sin dejarse nada en el tintero. Si pudiéramos adelantarnos tres años en el futuro y leer la historia de COVID-19, no la creeríamos.

## References

- Cai J, Sun W, Huang J, Gamber M, Wu J, He G. **Indirect Virus Transmission in Cluster of COVID-19 Cases, Wenzhou, China, 2020.** *Emerg Infect Dis.* 2020 Mar 12;26(6). Abstract: <https://pubmed.gov/32163030>. Fulltext: <https://doi.org/10.3201/eid2606.200412>
- Cereda D, Tirani M, Rovina F, et al. **The early phase of the COVID-19 outbreak in Lombardy, Italy.** <https://arxiv.org/ftp/arxiv/papers/2003/2003.09320.pdf>. Accessed 27 March 2020.
- Chan JF, Yuan S, Kok KH, et al. **A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster.** *Lancet.* 2020 Feb 15;395(10223):514-523. Abstract: <https://pubmed.gov/31986261>. Fulltext: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30154-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30154-9)
- Chen N, Zhou M, Dong X, et al. **Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study.** *Lancet.* 2020 Feb 15;395(10223):507-513. Abstract: <https://pubmed.gov/32007143>. Fulltext: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)
- Cheng VCC, Wong SC, Chen JHK, et al. **Escalating infection control response to the rapidly evolving epidemiology of the Coronavirus disease 2019 (COVID-19) due to SARS-CoV-2 in Hong Kong.** *Infect Control Hosp Epidemiol* 2020;0: Abstract: <https://pubmed.gov/32131908>. Full-text: <https://doi.org/10.1017/ice.2020.58>
- Du Z, Xu X, Wu Y, Wang L, Cowling BJ, Meyers LA. **Serial Interval of COVID-19 among Publicly Reported Confirmed Cases.** *Emerg Infect Dis.* 2020 Mar 19;26(6). Abstract: <https://pubmed.gov/32191173>. Fulltext: <https://doi.org/10.3201/eid2606.200357>
- Ferguson et al. (Imperial College COVID-19 Response Team) Impact of non-pharmaceutical interventions (NPIs) to reduce COVID-19 mortality and healthcare demand. 16 March 2020. DOI: <https://doi.org/10.25561/77482>
- Giovanetti M, Angeletti S, Benvenuto D, Ciccozzi M. **A doubt of multiple introduction of SARS-CoV-2 in Italy: a preliminary overview.** *J Med Virol.* 2020 Mar 19. Abstract: <https://pubmed.gov/32190908>. Fulltext: <https://doi.org/10.1002/jmv.25773>
- Haider N, Yavilinsky A, Simons D, et al. **Passengers' destinations from China: low risk of Novel Coronavirus (2019-nCoV) transmission into Africa and South America.** *Epidemiol Infect* 2020;148: Abstract: <https://pubmed.gov/32100667>. Full-text: <https://doi.org/10.1017/S0950268820000424>
- Kam KQ, Yung CF, Cui L, et al. **A Well Infant with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) with High Viral Load.** *Clin Infect Dis* 2020;0: Abstract: <https://pubmed.gov/32112082>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa201>

- Lau H, Khosrawipour V, Kocbach P, et al. **The positive impact of lockdown in Wuhan on containing the COVID-19 outbreak in China.** *J Travel Med.* 2020 Mar 17. pii: 5808003. Abstract: <https://pubmed.gov/32181488>. Fulltext: <https://doi.org/10.1093/jtm/taaa037>
- Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, et al. **The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application.** *Ann Intern Med* 2020: Abstract: <https://pubmed.gov/32150748>. Full-text: <https://doi.org/10.7326/M20-0504>
- Li Q, Guan X, Wu P, et al. **Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia.** *N Engl J Med* 2020: Abstract: <https://pubmed.gov/31995857>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001316>
- McMichael TM, Currie DW, Clark S, et al. **Epidemiology of Covid-19 in a Long-Term Care Facility in King County, Washington.** *N Engl J Med* 28 March 2020. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2005412>.
- Nishiura H, Linton NM, Akhmetzhanov AR. **Serial interval of novel coronavirus (COVID-19) infections.** *Int J Infect Dis* 2020;0: Abstract: <https://pubmed.gov/32145466>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.02.060>
- Ran L, Chen X, Wang Y, Wu W, Zhang L, Tan X. **Risk Factors of Healthcare Workers with Corona Virus Disease 2019: A Retrospective Cohort Study in a Designated Hospital of Wuhan in China.** *Clin Infect Dis.* 2020 Mar 17. pii: 5808788. Abstract: <https://pubmed.gov/32179890>. Fulltext: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa287>
- Rocklöv J, Sjödin H, Wilder-Smith A. **COVID-19 outbreak on the Diamond Princess cruise ship: estimating the epidemic potential and effectiveness of public health countermeasures.** *J Travel Med* 2020;0: Abstract: <https://pubmed.gov/32109273>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/jtm/taaa030>
- Rothe C, Schunk M, Sothmann P, et al. **Transmission of 2019-nCoV Infection from an Asymptomatic Contact in Germany.** *N Engl J Med* 2020;382:970-971. <https://pubmed.gov/32003551>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2001468>
- Tang A, Tong ZD, Wang HL, et al. **Detection of Novel Coronavirus by RT-PCR in Stool Specimen from Asymptomatic Child, China.** *Emerg Infect Dis.* 2020 Jun 17;26(6). Abstract: <https://pubmed.gov/32150527>. Fulltext: <https://doi.org/10.3201/eid2606.200301>
- Tang B, Bragazzi NL, Li Q, Tang S, Xiao Y, Wu J. **An updated estimation of the risk of transmission of the novel coronavirus (2019-nCoV).** *Infect Dis Model* 2020;5:248-255. Abstract: <https://pubmed.gov/32099934>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.idm.2020.02.001>
- van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, et al. **Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1.** *N Engl J Med.* 2020 Mar

17. Abstract: <https://pubmed.gov/32182409>. Fulltext: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2004973>
- Wang J, Tang, K, Feng K, Lv W. **High Temperature and High Humidity Reduce the Transmission of COVID-19** (March 9, 2020). Available at SSRN: <https://ssrn.com/abstract=3551767> or <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3551767>
- Wenham C, Smith J, Morgan R. **COVID-19: the gendered impacts of the outbreak**. *Lancet*. 2020 Mar 14;395(10227):846-848. Abstract: <https://pubmed.gov/32151325>. Fulltext: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30526-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30526-2)
- WMHC. **Wuhan Municipal Health and Health Commission's briefing on the current pneumonia epidemic situation in our city** (31 December 2019). <http://wjw.wuhan.gov.cn/front/web/showDetail/2019123108989>. Accessed 25 March 2020.
- WHO. **Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)**. [https://www.who.int/publications-detail/report-of-the-who-china-joint-mission-on-coronavirus-disease-2019-\(covid-19\)](https://www.who.int/publications-detail/report-of-the-who-china-joint-mission-on-coronavirus-disease-2019-(covid-19))
- Wu Z, McGoogan JM. **Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention**. *JAMA*. 2020 Feb 24. pii: 2762130. Abstract: <https://pubmed.gov/32091533>. Fulltext: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>
- Young BE, Ong SWX, Kalimuddin S, et al. **Epidemiologic Features and Clinical Course of Patients Infected With SARS-CoV-2 in Singapore**. *JAMA*. 2020 Mar 3. pii: 2762688. Abstract: <https://pubmed.gov/32125362>. Fulltext: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.3204>
- Zhao S, Lin Q, Ran J, et al. **Preliminary estimation of the basic reproduction number of novel coronavirus (2019-nCoV) in China, from 2019 to 2020: A data-driven analysis in the early phase of the outbreak**. *Int J Infect Dis* 2020;92:214-217. doi: 10.1016/j.ijid.2020.01.050. Epub 2020 Abstract: <https://pubmed.gov/32007643>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.01.050>
- Zhong P, Guo S, Chen T. **Correlation between travellers departing from Wuhan before the Spring Festival and subsequent spread of COVID-19 to all provinces in China**. *J Travel Med*. 2020 Mar 17. pii: 5808004. Abstract: <https://pubmed.gov/32181483>. Fulltext: <https://doi.org/10.1093/jtm/taaa036>



### 3. Inmunología del SARS-CoV-2

Thomas Kamradt

Hasta la fecha, se sabe extremadamente poco acerca de las respuestas inmunes contra el SARS-CoV-2. Algunas de las preguntas más importantes y urgentes son:

- ¿Alguien que ha superado Covid-19, la enfermedad causada por el SARS-CoV-2, está protegido de una segunda reinfección por Covid-19?
- En caso afirmativo, ¿cuánto dura la protección inmunológica?
- ¿Cuáles son los correlatos de protección?
- ¿Por qué los niños y los adultos jóvenes parecen desarrollar signos y síntomas leves, si los hay, de Covid-19, y por qué la enfermedad es mucho más grave en los ancianos?
- ¿Cómo contribuye la respuesta inmune contra el SARS-CoV-2 al desarrollo de la enfermedad? ¿Hay respuestas inmunes patógenas?
- ¿Podemos utilizar parámetros inmunológicos para predecir el riesgo de un paciente individual en el desarrollo de una enfermedad grave?
- ¿Podemos desarrollar una vacuna contra el SARS-CoV-2?

No sabemos la respuesta a ninguna de estas preguntas a día de hoy.

## Anticuerpos protectores

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

## Respuesta inmune celular

Se sabe menos sobre la respuestas inmune celular, es decir, la respuesta de las células T contra los coronavirus. La evidencia experimental de estudios en ratones sugiere que las células T que residen en la mucosa del tracto respiratorio podrían ser un correlato importante de protección. Sin embargo, aunque los ratones pueden infectarse con coronavirus, incluido el SARS-CoV, no desarrollan los síntomas pulmonares graves característicos del SARS y Covid-19. Por lo tanto, estos resultados deben interpretarse con precaución. Las células T humanas de la mucosa respiratoria de humanos enfermos y convalecientes serían necesarias para aclarar el problema, pero son difíciles de encontrar.

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

## Anticuerpos potenciadores de la enfermedad inducidos por la vacuna.

Para complicar más las cosas, ni siquiera podemos estar seguros de que las respuestas inmunitarias anti-SARS-CoV-2 inducidas por la vacuna no causen daño. Existe una amplia evidencia en otras enfermedades virales, principalmente el virus respiratorio sincitial (VRS) y el virus del dengue, de que algunos anticuerpos pueden favorecer la enfermedad en lugar de proteger al huésped. Mientras que se sabe que los anticuerpos potenciadores de la enfermedad inducidos por la vacuna se producen contra un coronavirus felino, actualmente no hay pruebas in vivo de tales anticuerpos potenciadores de la enfermedad en el SARS o Covid-19. Sin embargo, los datos in vitro obtenidos con células humanas indican que algunos anticuerpos podrían permitir que el virus ingrese a los linfocitos B. *La facilitación de la infección por anticuerpos* es definitivamente un fenómeno que debe descartarse en cualquier intento de desarrollo de una vacuna contra el SARS-CoV-2.

Tomados en conjunto, necesitamos adquirir rápidamente un conocimiento sólido sobre las respuestas inmunes protectoras y patógenas contra el SARS-CoV-2 para poder :

- Identificar pacientes en riesgo de desarrollar una enfermedad grave y,
- Desarrollar vacunas eficaces y seguras contra este virus pandémico.

P. S.

La versión borrador actual se ampliará pronto.



## 4. Diagnóstico

Bernd Sebastian Kamps

Christian Hoffmann

Este capítulo se incluirá en la próxima edición. Mientras tanto, consulte el texto en inglés en [CovidReference.com/diagnosis](https://CovidReference.com/diagnosis).



## 5. Manifestaciones Clínicas

Christian Hoffmann

Bernd Sebastian Kamps

Después de un tiempo de incubación promedio de alrededor de 5 días (rango: 2-14 días), una infección típica por COVID-19 comienza con tos seca y fiebre leve (38.1–39 ° C o 100.5–102.1 ° F). En una etapa más avanzada, los pacientes pueden experimentar dificultad para respirar y requieren ventilación mecánica.

Los hallazgos de laboratorio incluyen linfocitopenia. En pacientes con un desenlace fatal, los niveles de dímero D, ferritina sérica, lactato deshidrogenasa sérica e IL-6 fueron elevados en comparación con los sobrevivientes.

Las anomalías predominantes en la TAC son la consolidación y/o la opacidad en vidrio esmerilado de distribución bilateral, periférica y basal.

El desenlace de una infección por COVID-19 es a menudo impredecible, especialmente en pacientes mayores con comorbilidades.

### Síntomas y hallazgos.

#### Período de incubación

Un análisis agrupado de 181 casos confirmados de COVID-19 con exposición identificable y ventana de inicio de síntomas estimó que la mediana del período de incubación fue de 5.1 días con un IC del 95% de 4,5 a 5,8 días (Lauer 2020). Los autores estimaron que el 97.5% de aquellos que desarrollan síntomas lo harán dentro de los 11.5 días (8.2 a 15.6 días) de la infección. Menos del 2.5% de las personas infectadas mostrarán síntomas dentro de 2.2 días, mientras que el inicio de los síntomas ocurrirá dentro de

11.5 días en el 97.5%. Sin embargo, teniendo en cuenta las suposiciones anteriores, 101 de cada 10,000 casos desarrollarán síntomas después de 14 días de seguimiento activo o cuarentena. Otro análisis de 158 casos confirmados fuera de Wuhan estimó un período de incubación con una mediana muy similar de 5.0 días (IC del 95%, 4.4 a 5.6 días), con un rango de 2 a 14 días (Linton 2020). En un análisis detallado de 36 casos vinculados a los primeros tres grupos de transmisión local circunscrita en Singapur, el período de incubación promedio fue de 4 días con un rango de 1-11 días (Pung 2020). En definitiva, el período de incubación de alrededor de 4-6 días es acorde con el de otros coronavirus que causan SARS o MERS (Virlogeux 2016). Cabe destacar que el tiempo desde la exposición hasta el inicio de la infecciosidad (período de latencia) puede ser más corto. Hay pocas dudas de que es posible la transmisión de SARS-CoV-2 durante el período tardío de incubación (Li 2020). Sin embargo, el grado en que las personas presintomáticas pueden transmitir SARS-CoV-2 es un tema de debate.

## Síntomas

Hay síntomas en la mayoría de los casos (para sintomáticos, ver más abajo). En el estudio más grande publicado hasta la fecha (Guan 2020, ver Tabla 1 y 2), la fiebre fue el síntoma más común en el 88.7%, con una mediana máxima de 38.3 °C; solo el 12.3% tenía una temperatura de > 39 °C. La ausencia de fiebre parece ser algo más frecuente que en el SARS o MERS. Por lo tanto, la fiebre por sí sola puede no ser suficiente para detectar en el ámbito de la vigilancia pública. El segundo síntoma más común es la tos, que ocurre en aproximadamente dos tercios de todos los pacientes.

En el estudio de Wuhan sobre 191 pacientes hospitalizados con COVID-19 grave (Zhou 2020), entre los sobrevivientes, la duración media de la fiebre fue de 12.0 días (8-13 días) y la tos persis-

tió durante 19 días (IQR 12-23 días). La dificultad para respirar también es común, especialmente en casos severos (Tabla 2).

**Tabla 1.** Estudios clínicos destacados, características principales.

	Guan 2020	Wu 2020	Mizumoto 2020	Zhou 2020
n	1,099	73,314	634	191
	China	China	Japan	Wuhan (China)
Edad media	47 (IQR 35-58)	NA	58	56 (IQR 46-67)
Edad avanzada	15.1% (> 65 años)	11.9% (> 70 años)	75.1% (> 60 años)	NA
Mujer	41.9%	NA	49.4%	37.7%
Enfermedad grave.	15.7%  (NAC)	18.6%  (más que neumonía leve)	NA	NA
Muerte	1.4% (15)*	2.3% (1,023)	1.1% (7**)	28.3%

\*seguimiento corto, resultados desconocidos en el momento del corte de datos. \*\* seguimiento más prolongado

El estudio de Guan (N Engl J Med) es la cohorte clínica más grande hasta la fecha con 1.099 pacientes relativamente bien documentados de 552 hospitales en 30 provincias chinas, ingresados a partir del 29 de enero (Guan 2020).

El segundo estudio (Wu 2020) es un informe del Centro Chino para el Control de Enfermedades que resume brevemente lo que sucedió en China durante las primeras semanas y qué grupos de población se vieron afectados.

El tercer estudio describe un brote a bordo del crucero Diamond Princess (Mizumoto 2020).

El cuarto estudio informa sobre pacientes hospitalizados en Wuhan con COVID-19 grave que tienen un resultado definitivo (Zhou 2020).

En un metaanálisis de COVID-19 de artículos publicados hasta el 23 de febrero, la fiebre (88,7%), la tos (57,6%) y la disnea (45,6%) fueron las manifestaciones clínicas más prevalentes (Rodríguez-Morales 2020). En otra revisión, los porcentajes correspondientes fueron 88.5%, 68.6% y 21.9%, respectivamente (Li 2020). Como se muestra en la Tabla 1, son evidentes algunas diferencias entre los casos graves y no graves. En el estudio de Wuhan en pacientes con COVID-19 grave, el análisis multivariado reveló que una frecuencia respiratoria superior a 24 respiraciones por minuto al ingreso fue más común en los no sobrevivientes (63% versus 16%). Otros estudios encontraron tasas más altas de dificultad para respirar y temperatura superior a 39.0 en pacientes mayores en comparación con pacientes más jóvenes (Lian 2020).

Por otro lado, la congestión nasal, diarrea, náuseas o vómitos solo ocurren en pequeños porcentajes. Otros signos de infección como irritación faríngea, inflamación de las amígdalas, agrandamiento de los ganglios linfáticos o erupción cutánea eran casi inexistentes. Todos los síntomas son inespecíficos, por lo que el diagnóstico diferencial incluye una amplia gama de infecciones, trastornos respiratorios que podrían no distinguirse clínicamente.

Los síntomas del tracto respiratorio superior, como rinorrea, congestión nasal, estornudos y dolor de garganta son relativamente inusuales. Sin embargo, algunos investigadores han informado de que la anosmia y la hiposmia son signos precoces (Luers 2020).

## **Descubrimientos de laboratorio**

Los hallazgos de laboratorio más evidentes en el gran estudio de cohorte de China (Guan 2020) se muestran en la Tabla 2. Al ingreso, la linfocitopenia estaba presente en el 83,2% de los pacientes, la trombocitopenia en el 36,2% y la leucopenia en el 33,7%. En la mayoría de los pacientes, la proteína C reactiva se elevó a niveles

moderados; menos comunes fueron los niveles elevados de alanina aminotransferasa y dímero-D. La mayoría de los pacientes tienen valores normales de procalcitonina al ingreso.

**Tabla 2.** Porcentaje de síntomas en la cohorte más grande hasta la fecha (Guan 2020). La gravedad de la enfermedad se clasificó de acuerdo a las pautas de la American Thoracic Society (Metlay 2019).

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

Los pacientes con enfermedad grave tenían alteraciones analíticas más acusadas (incluyendo linfocitopenia y leucopenia) que aquellos con enfermedad no grave. Esto también se observó en un gran estudio retrospectivo de pacientes hospitalizados en Wuhan, donde el recuento de linfocitos y leucocitos fue significativamente menor en los no sobrevivientes. En estos, también los niveles de dímero D, ferritina sérica, troponina I cardíaca de alta sensibilidad, lactato deshidrogenasa sérica e IL-6 fueron claramente elevados en comparación con los sobrevivientes (Zhou 2020). En particular, el dímero D parecía tener un valor pronóstico. En el estudio de Wuhan, todos los pacientes que sobrevivieron tenían un dímero D bajo durante la hospitalización, mientras que los niveles en los no sobrevivientes tendieron a aumentar bruscamente en el día 10. En un análisis multivariado, el valor del dímero D superior a  $1 \mu\text{g} / \text{ml}$  siguió siendo el único hallazgo de laboratorio que se asoció significativamente con la muerte intrahospitalaria, con una odds ratio de 18,4 (2,6-129,  $p = 0,003$ ). Sin embargo, se ha descrito que el dímero D tiene una correlación con la mortalidad en pacientes con sepsis. Muchos de estos murieron de sepsis en el estudio de Wuhan.

Además del dímero D, un metanálisis de 341 pacientes reveló que los niveles de troponina I cardíaca aumentan significativamente solo en pacientes con COVID-19 grave (Lippi 2020). Queda por ver si los niveles de troponina pueden usarse como factor pronóstico. En otro estudio observacional retrospectivo de 69 pacientes con COVID-19 grave, la disminución de los niveles de interleucina-6 (IL-6) estuvo estrechamente relacionada con la efectividad del tratamiento, mientras que el aumento de IL-6 indicó exacerbación de la enfermedad. Los autores concluyeron que el cambio dinámico de los niveles de IL-6 se puede utilizar como marcador en la monitorización de la enfermedad en pacientes con COVID-19 grave (Liu 2020).

## Hallazgos radiológicos

Los hallazgos principales en la radiografía de tórax y la TC son los de la neumonía atípica. Las anormalidades predominantes en la TAC son la consolidación y/o la opacidad en vidrio esmerilado de distribución bilateral, periférica y basal (Pan 2020). Los patrones de hallazgos radiológicos se describen con más detalle en el capítulo “Diagnóstico”.

## Casos asintomáticos.

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

De un total de 565 ciudadanos japoneses evacuados de Wuhan, la proporción asintomática se estimó en 41.6% (Nishiura 2020). En otro estudio sobre 55 pacientes asintomáticos con SARS-CoV confirmado, la mayoría era de mediana edad y había tenido contacto cercano con miembros de la familia infectados (Wang 2020).

En su conjunto, estos estudios preliminares indican que alrededor del 20-40% de todos los sujetos infectados con COVID-19 podrían ser asintomáticos.

Los pacientes asintomáticos pueden transmitir el virus (Bai 2020, Rothe 2020). En un estudio del norte de Italia, las cargas virales en hisopos nasales entre individuos asintomáticos y sintomáticos no diferían significativamente, lo que sugiere el mismo potencial para transmitir el virus (Cereda 2020).

## Clasificación clínica

No existe una clasificación clínica ampliamente aceptada o válida para COVID-19. El estudio clínico más grande distinguió entre casos severos y no graves (Guan 2020), de acuerdo con las pautas de diagnóstico y tratamiento para adultos con neumonía adquirida en la comunidad, publicado por la “American Thoracic Society” y la “Infectious Diseases Society of America” (Metlay 2019). En estas definiciones validadas, los casos graves incluyen un criterio principal o tres o más criterios menores. Los criterios menores son frecuencia respiratoria  $> 30$  respiraciones / min, relación  $\text{PaO}_2 / \text{FIO}_2 < 250$ , infiltrados multilobulares, confusión / desorientación, uremia, leucopenia, recuento bajo de plaquetas, hipotermia, hipotensión que requiere reanimación con fluidoterapia. Los criterios principales comprenden shock séptico con necesidad de vasopresores o insuficiencia respiratoria que requiera ventilación mecánica.

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

1. Casos leves: los síntomas clínicos fueron leves sin manifestación de neumonía a través de resultados de imágenes
2. Casos comunes: fiebre y otros síntomas respiratorios con manifestación de neumonía en los resultados radiológicos.
3. Casos severos: Incluye a pacientes que cumplen cualquiera de los siguientes criterios: dificultad respiratoria, hipoxia ( $\text{SpO}_2 \leq 93\%$ ), análisis de gases en sangre alterado: ( $\text{PaO}_2 < 60$  mmHg,  $\text{PaCO}_2 > 50$  mmHg)

4. Casos críticos: Incluye aquellos que cumplen con cualquiera de los siguientes criterios: Insuficiencia respiratoria que requiere ventilación mecánica, shock acompañado de otra fallo orgánica que necesita vigilancia y tratamiento en la UCI.

En el informe de los CDC chinos, la estimación de la gravedad de la enfermedad utilizó casi las mismas categorías (Wu 2020) aunque los números 1 y 2 se combinaron. Según el informe, hubo un 81% de casos leves y moderados, un 14% de casos graves y un 5% de casos críticos. Hay informes preliminares del Instituto Nacional de Salud de Italia, que notifican un 24,9% de casos graves y un 5,0% de casos críticos (Livingston 2020). Sin embargo, se cree que estos números sobreestiman altamente la carga de la enfermedad, dado el número tan bajo de casos diagnosticados en Italia en ese momento.

### **Resultados/consecuencias**

Nos enfrentamos a un número cada vez mayor de casos graves y fatales en la pandemia actual. Las dos preguntas clínicas más difíciles, pero más frecuentes son: 1. ¿Cuántos pacientes desarrollan cursos severos o incluso fatales de COVID-19? 2. ¿Cuántos permanecen asintomáticos pero no se notifican?

### **Tasas de letalidad**

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

Simplemente dividir el número de muertes entre el número total de casos confirmados (28 de marzo para Italia: 10.8%, España 8.2%, Corea del Sur 1.5%, Alemania 0.8%) no es apropiado. Esto probablemente solo refleja las políticas de prueba (y capacidades) en un país. Además, las tasas de mortalidad solo reflejan lo que sucedió 2-3 semanas antes. En el gran estudio retrospectivo de Wuhan, el tiempo desde el inicio de la enfermedad hasta la muerte fue de 18.5 días (RIC 15-22 días).

El informe resumido del CDC chino encontró una tasa de mortalidad del 2.3%, que representa 1,023 entre 44,672 casos confirmados (Wu 2020). La mortalidad aumentó notablemente en las personas mayores. En los casos de 70 a 79 años, la CFR fue del 8,0% y en los de 80 años tenían una tasa de letalidad del 14,8%. La TL también se elevó entre aquellos con enfermedades cardiovasculares (10.5%), enfermedades respiratorias crónicas (6.3%) para hipertensión (6.0%) y cáncer (5.6%). Entre 1.716 trabajadores de la salud, el 14,8% de los casos confirmados se clasificaron como graves o críticos y se observaron 5 muertes.

Un análisis en profundidad más reciente de 48,557 casos y 2,169 muertes del epicentro, Wuhan, encontró tasas más bajas (Wu 2020). Los autores estimaron un riesgo general de letalidad sintomática (SCFR, la probabilidad de morir después de desarrollar síntomas) de solo 1.4% (0.9-2.1%). En comparación con los que tenían entre 30 y 59 años, los que tenían menos de 30 y más de 59 años tenían 0.6 (0.3-1.1) y 5.1 (4.2-6.1) veces más probabilidades de morir después de desarrollar síntomas (Wu 2020).

Una vez más, los datos más válidos parecen provenir de la Princesa Diamante. A partir del 19 de marzo, el número total de infectados llegó a 712, y 9 pacientes murieron a causa de la enfermedad, lo que condujo a una TL del 1.3%. Sin embargo, esta tasa aún puede aumentar ya que al menos 14 pacientes estaban en estado grave (Moriarty 2020). Si todos los pacientes gravemente enfermos en el último seguimiento se murieran, esto daría como

resultado una TL del 3,2%. Por otro lado, alrededor del 75% de los pacientes en el Diamond Princess tenía 60 años o más, muchos de ellos en los ochenta, lo que sugiere que el riesgo en la población “general” puede ser menor.

### **Factores de riesgo de enfermedad grave.**

Desde el comienzo de la epidemia, la edad avanzada se ha identificado como un factor de riesgo importante para la gravedad de la enfermedad (Huang 2020, Guan 2020). En Wuhan, hubo una clara y considerable correlación entre la edad y las infecciones sintomáticas (susceptibilidad) y los riesgos de resultados fatales (Wu 2020). Según el Instituto Nacional de Salud de Italia, un análisis de los primeros 2,003 casos de muerte, la edad promedio fue de 80.5 años (IQR 74.3-85.9). Solo 17 (0.8%) tenían 49 años o menos, y un 87.7% tenían más de 70 años (Livingston 2020).

Además de la edad avanzada, se han evaluado varios factores de riesgo en la pandemia actual. En el estudio clínico más grande hasta la fecha, se han identificado algunas comorbilidades como la hipertensión como los principales factores de riesgo de enfermedad grave y muerte (Tabla 3).

Otros han confirmado una tasa más alta para pacientes con comorbilidades como hipertensión o diabetes. Sin embargo, en el análisis multivariado de pacientes hospitalizados con COVID-19 grave, ninguna comorbilidad estuvo significativamente asociada con el resultado (Zhou 2020).

**Tabla 3.** Edad y comorbilidades en el artículo de NEJM (Guan 2020)

	Todos	Enfermedad grave	No grave
Edad > 65	15.1	27.0	12.9
Edad < 50	56.0	41.7	58.7
No fumadores (nunca)	85.4	77.9	86.9
Fumadores o exfumadores	14.5	22.1	13.1
EPOC,%	1.1	3.5	0.6
Diabetes,%	7.4	16.2	5.7
Hipertensión,%	15.0	23.7	13.4
Enfermedad coronaria,%	2.5	5.8	1.8
Enfermedad cerebrovascular,%	1.4	2.3	1.2
Infección por hepatitis B,%	2.1	0.6	2.4
Cáncer,%	0.9	1.7	0.8
Enfermedad crónica,% renal	0.7	1.7	0.5
Inmunodeficiencia,%	0.2	0	0.2

En otra cohorte retrospectiva de 487 pacientes con COVID-19 en la provincia de Zhejiang de China con datos clínicos detallados, los casos graves también fueron mayores y más comunes en varones. Los casos graves tuvieron una mayor incidencia de hipertensión, diabetes, enfermedades cardiovasculares y malignidad, y menos exposición al área epidémica, pero más miembros de la familia infectados. En un análisis multivariante, edad avanzada (OR 1.06, IC 95% 1.03–1.08,  $p < 0.001$ ), hombres (OR 3.68, IC 95% 1.75–7.75,  $p = 0.001$ ) y presencia de hipertensión (OR 2.71, 95% CI 1.32–5.59,  $p = 0.007$ ) se asociaron independientemente con enfermedad grave al ingreso, independientemente del ajuste del tiempo hasta el ingreso (Shi 2020).

Como se muestra en la Tabla 3, hubo una tasa ligeramente superior de fumadores actuales en el grupo de pacientes con enfermedad grave. Sin embargo, en un metaanálisis de 5 estudios con 1.399 pacientes, solo se pudo encontrar una tendencia pero no una asociación significativa entre el tabaquismo activo y la gravedad de COVID-19 (Lippi 2020).

Se necesita más investigación sobre el efecto nocivo de las comorbilidades, especialmente con respecto al sistema renina-angiotensina (RAS). La hipertensión, la enfermedad cardiovascular y la diabetes comparten la fisiopatología de RAS subyacente que puede ser clínicamente perspicaz. En particular, la actividad de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) está desregulada (aumentada) en la enfermedad cardiovascular (Hanff 2020). Como la entrada de células SARS-CoV-2 depende de ACE2 (Hoffmann 2020), el aumento de los niveles de ACE2 puede aumentar la virulencia de SARS-CoV-2 dentro del pulmón y el corazón.

## **Sistemas de salud sobrecargados**

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

Wuhan hasta en un 12% en el epicentro y alrededor del 1% en otras áreas más levemente afectadas (Mizumoto 2020).

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

## Pronóstico

En los próximos meses, los estudios serológicos darán una idea más clara del número real de pacientes asintomáticos y aquellos con síntomas inusuales. Más importante aún, tenemos que aprender más sobre los factores de riesgo de enfermedad grave para adaptar las estrategias de prevención. La edad no es el único factor de riesgo. Deben dilucidarse los mecanismos precisos de cómo las comorbilidades (y las comedificaciones) pueden contribuir a un mayor riesgo de un curso de enfermedad grave. Los estudios genéticos e inmunológicos tienen que revelar la susceptibilidad y la predisposición para los cursos graves y leves.

## References

- Bai Y, Yao L, Wei T, et al. Presumed Asymptomatic Carrier Transmission of COVID-19. *JAMA*. 2020 Feb 21. pii: 2762028.
- Berlin I, Thomas D, Le Faou AL, Cornuz J. COVID-19 and smoking. *Nicotine Tob Res*. 2020 Apr 3. pii: 5815378. PubMed: <https://pubmed.gov/32242236>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/ntr/ntaa059>
- Bonow RO, Fonarow GC, O'Gara PT, Yancy CW. Association of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) With Myocardial Injury and Mortality. *JAMA Cardiol*. 2020 Mar 27. pii: 2763844. PubMed: <https://pubmed.gov/32219362>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1105>
- Cereda D, Tirani M, Rovida F, et al. The early phase of the COVID-19 outbreak in Lombardy, Italy. <https://arxiv.org/ftp/arxiv/papers/2003/2003.09320.pdf>. Accessed 27 March 2020.
- Chen G, Wu D, Guo W, et al. Clinical and immunologic features in severe and moderate Coronavirus Disease 2019. *J Clin Invest*. 2020 Mar 27. pii: 137244.

- PubMed: <https://pubmed.gov/32217835>. Full-text: <https://doi.org/10.1172/JCI137244>
- Fried JA, Ramasubbu K, Bhatt R, et al. The Variety of Cardiovascular Presentations of COVID-19. *Circulation*. 2020 Apr 3. PubMed: <https://pubmed.gov/32243205>. Full-text: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047164>
- Gane SB, Kelly C, Hopkins C. Isolated sudden onset anosmia in COVID-19 infection. A novel syndrome? *Rhinology*. 2020 Apr 2. pii: 2449. PubMed: <https://pubmed.gov/32240279>. Full-text: <https://doi.org/10.4193/Rhin20.114>
- Guan WJ, Liang WH, Zhao Y, et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with Covid-19 in China: A Nationwide Analysis. *Eur Respir J*. 2020 Mar 26. pii: 13993003.00547-2020. Abstract: <https://pubmed.gov/32217650>. Fulltext: <https://doi.org/10.1183/13993003.00547-2020>
- Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020 Feb 28. doi: 10.1056/NEJMoa2002032. [Epub ahead of print]
- Hanff TC, Harhay MO, Brown TS, Cohen JB, Mohareb AM. Is There an Association Between COVID-19 Mortality and the Renin-Angiotensin System—a Call for Epidemiologic Investigations. *Clin Infect Dis*. 2020 Mar 26. pii: 5811880. Abstract: <https://pubmed.gov/32215613>. Fulltext: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa329>
- He ZC, Dong Q, Zhuang H, Song S, Peng G, Dwyer DE. Effects of severe acute respiratory syndrome (SARS) coronavirus infection on peripheral blood lymphocytes and their subsets. *Int J Infect Dis*. 2005;9(6):323-30.
- Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020 Mar 4. pii: S0092-8674(20)30229-4. Abstract: <https://pubmed.gov/32142651>. Fulltext: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>
- Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020 Feb 15;395(10223):497-506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
- Inciardi RM, Lupi L, Zaccone G, et al. Cardiac Involvement in a Patient With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020 Mar 27. pii: 2763843. Abstract: <https://pubmed.gov/32219357>. Fulltext: <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1096>
- Ji Y, Ma Z, Peppelenbosch MP, Pan Q. Potential association between COVID-19 mortality and health-care resource availability. *Lancet Glob Health*. 2020 Feb 25;S2214-109X(20)30068-1. Pubmed: <https://pubmed.gov/32109372>.
- Kimball A, Hatfield KM, Arons M, et al. Asymptomatic and Presymptomatic SARS-CoV-2 Infections in Residents of a Long-Term Care Skilled Nursing Facility - King County, Washington, March 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020 Apr 3;69(13):377-381. PubMed: <https://pubmed.gov/32240128>. Full-text: <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6913e1>

- Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, et al. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Ann Intern Med* 2020 Mar 10. pii: 2762808.
- Li P, Fu JB, Li KF, et al. Transmission of COVID-19 in the terminal stage of incubation period: a familial cluster. *Int J Infect Dis* 2020 Mar 16. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.027>
- Lian J, Jin X, Hao S, et al. Analysis of Epidemiological and Clinical features in older patients with Corona Virus Disease 2019 (COVID-19) out of Wuhan. *Clin Infect Dis*. 2020 Mar 25. pii: 5811557. Abstract: <https://pubmed.gov/32211844>. Fulltext: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa242>
- Linton NM, Kobayashi T, Yang Y, et al. Incubation Period and Other Epidemiological Characteristics of 2019 Novel Coronavirus Infections with Right Truncation: A Statistical Analysis of Publicly Available Case Data. *J Clin Med*. 2020 Feb 17;9(2). pii: jcm9020538.
- Lippi G, Henry BM. Active smoking is not associated with severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Eur J Intern Med*. 2020 Mar 16. pii: S0953-6205(20)30110-2. Abstract: <https://pubmed.gov/32192856>. Fulltext: <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2020.03.014>
- Lippi G, Lavie CJ, Sanchis-Gomar F. Cardiac troponin I in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): Evidence from a meta-analysis. *Prog Cardiovasc Dis*. 2020 Mar 10. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2020.03.001>
- Liu T, Zhang J, Yang Y, et al. The potential role of IL-6 in monitoring severe case of coronavirus disease 2019. *MedRxiv* 2020, <https://doi.org/10.1101/2020.03.01.20029769>
- Livingston E, Bucher K. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Italy. *JAMA Infographic* March 17, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2020.03.001>
- Luers JC, Klussmann JP, Guntinas-Lichius O. [The Covid-19 pandemic and otolaryngology: What it comes down to?] *Laryngorhinootologie*. 2020 Mar 26. Abstract: <https://pubmed.gov/32215896>. Fulltext: <https://doi.org/10.1055/a-1095-2344>
- McMichael TM, Currie DW, Clark S, et al. Epidemiology of Covid-19 in a Long-Term Care Facility in King County, Washington. *N Engl J Med*. 2020 Mar 27. Abstract: <https://pubmed.gov/32220208>. Fulltext: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2005412>
- Meng J, Xiao G, Zhang J, et al. Renin-angiotensin system inhibitors improve the clinical outcomes of COVID-19 patients with hypertension. *Emerg Microbes Infect*. 2020 Dec;9(1):757-760. PubMed: <https://pubmed.gov/32228222>. Fulltext: <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1746200>
- Metlay JP, Waterer GW, Long AC, et al. Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia. An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *Am J Respir Crit Care Med* 2019, 200:e45-e67. <https://doi.org/10.1164/rccm.201908-1581ST>

- Mizumoto K, Chowell G. Estimating Risk for Death from 2019 Novel Coronavirus Disease, China. January-February 2020. *Emerg Infect Dis* 2020 Mar 13;26(6). <https://doi.org/10.3201/eid2606.200233>
- Mizumoto K, Kagaya K, Zarebski A, Chowell G. Estimating the asymptomatic proportion of coronavirus disease 2019 (COVID-19) cases on board the Diamond Princess cruise ship, Yokohama, Japan, 2020. *Euro Surveill* 2020 Mar;25(10). <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.10.2000180>
- Moriarty LF, Plucinski MM, Marston BJ, et al. Public Health Responses to COVID-19 Outbreaks on Cruise Ships — Worldwide, February–March 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. ePub: 23 March 2020. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6912e3>
- Nickel CH, Bingisser R. Mimics and chameleons of COVID-19. *Swiss Med Wkly*. 2020 Mar 23;150:w20231. Abstract: <https://pubmed.gov/32202647>.
- Niforatos JD, Melnick ER, Faust JS. Covid-19 fatality is likely overestimated. *BMJ* 2020 Mar 20. <https://doi.org/10.1136/bmj.m1113>
- Nishiura H, Kobayashi T, Suzuki A, et al. Estimation of the asymptomatic ratio of novel coronavirus infections (COVID-19). *Int J Infect Dis* 2020 Mar 13. pii: S1201-9712(20)30139-9.
- Pan F, Ye T, Sun P, et al. Time Course of Lung Changes On Chest CT During Recovery From 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) Pneumonia. *Radiology*. 2020 Feb 13:200370. Abstract: <https://pubmed.gov/32053470>. Fulltext: <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200370>
- Pung R, Chiew CJ, Young BE, et al. Investigation of three clusters of COVID-19 in Singapore: implications for surveillance and response measures. *Lancet*. 2020 Mar 16. pii: S0140-6736(20)30528-6. Abstract: <https://pubmed.gov/32192580>. Fulltext: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30528-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30528-6)
- Qin C, Zhou L, Hu Z, et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China [published online ahead of print, 2020 Mar 12]. *Clin Infect Dis*. 2020;ciaa248. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa248>
- Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutierrez-Ocampo E, et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis* 2020 Mar 13:101623.
- Rothe C, Schunk M, Sothmann P, et al. Transmission of 2019-nCoV Infection from an Asymptomatic Contact in Germany. *N Engl J Med* 2020 Mar 5;382(10):970–971.
- Shi H, Han X, Jiang N, Cao Y, Osamah A, Gu J, Fan Y, Zheng C. (2020) Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. 24 February 2020. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30086-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30086-4). (Accessed 27 February 2020)
- Shi Y, Yu X, Zhao H, et al. Host susceptibility to severe COVID-19 and establishment of a host risk score: findings of 487 cases outside Wuhan. *Crit Care* 2020 Mar 18;24(1):108.

- Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, McMurray JV, Pfeffer MA, Solomon SD. Renin–Angiotensin–Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19. *NEJM*, March 30, 2020. DOI: 10.1056/NEJMsr2005760. Fulltext: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMsr2005760>
- Verity R, Okell LC, Dorigatti I, et al. Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis. *Lancet Infect Dis*. 2020; (published online March 30.) Full-text: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30243-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30243-7)
- Virlogeux V, Fang VJ, Park M, Wu JT, Cowling BJ. Comparison of incubation period distribution of human infections with MERS-CoV in South Korea and Saudi Arabia. *Sci Rep* 2016 Oct 24;6:35839.
- Wang Y, Liu Y, Liu L, Wang X, Luo N, Ling L. Clinical outcome of 55 asymptomatic cases at the time of hospital admission infected with SARS–Coronavirus-2 in Shenzhen, China. *J Infect Dis* 2020 Mar 17. pii: 5807958.
- Wu JT, Leung K, Bushman M. Estimating clinical severity of COVID-19 from the transmission dynamics in Wuhan, China. *Nature Medicine*. 2020. <https://www.nature.com/articles/s41591-020-0822-7>
- Wu P, Duan F, Luo C, et al. Characteristics of Ocular Findings of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Hubei Province, China. *JAMA Ophthalmol*. Published online March 31, 2020. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2020.1291>
- Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020 Feb 24. pii: 2762130.
- Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020 Mar 11. pii: S0140-6736(20)30566-3. Abstract: <https://pubmed.gov/32171076>. Fulltext: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)

## 6. Tratamiento

Christian Hoffmann

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

Muchas sugerencias actuales han surgido de modelos animales, líneas celulares o incluso modelos de detección virtuales. Mientras que algunos enfoques tienen al menos alguna evidencia de beneficio clínico, para otros esto sigue siendo altamente especulativo. Una breve mirada a la Plataforma Internacional de Registro de Ensayos Clínicos (PIREC) de la Organización Mundial de la Salud (OMS) puede ilustrar los intensos esfuerzos de investigación que están en curso. Así pues, el 15 de marzo, el PIREC enumeró un total de 392 estudios clínicos que abordan COVID-19, de los que 181 estaban siendo analizados y seleccionados actualmente. En 5 días, este número aumentó a 508 (244 seleccionados).

Varios enfoques terapéuticos muy diferentes están en la línea de tratamiento para COVID-19: compuestos antivirales que inhiben los sistemas enzimáticos, aquellos que inhiben la entrada de SARS-CoV-2 en la célula y, finalmente, inmunomoduladores que

se supone que reducen la tormenta de citoquinas y el daño pulmonar asociado que se ve en caso severo. Cabe destacar que ningún medicamento está aprobado para COVID-19. En una guía provisional, la OMS declaró el 13 de marzo que “no hay evidencia actual para recomendar ningún tratamiento anti-COVID-19 específico” y que el uso de la terapéutica en investigación “debe realizarse bajo ensayos controlados, aleatorizados y controlados éticamente” (OMS 2020).

Sin embargo, la inscripción de pacientes en ensayos clínicos no será posible en todas partes. Para estos, este capítulo puede ayudar en la toma de decisiones. Los siguientes agentes serán discutidos aquí:

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

Remdesivir

Lopinavir (y Darunavir)

Favipiravir

Ribavirina

Sofosbuvir

### **2. Inhibidores de entrada antivirales**

Camostat

Hidroxiclороquina y cloroquina

Oseltamivir

Umifenovir

Baricitinib

### **3. Inmunomoduladores y otras terapias inmunes.**

Corticosteroides

Tocilizumab

Siltuximab

Interferones

Inmunización pasiva

## 1. Inhibidores de la síntesis viral de ARN

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

### Remdesivir

Remdesivir (RDV) es un análogo de nucleótido y el profármaco de un nucleósido de adenosina C que se incorpora a las cadenas de ARN virales hijas, lo que conlleva a una finalización prematura de la síntesis de ARN. Los experimentos *in vitro* han demostrado que remdesivir tiene una amplia actividad anti-CoV al inhibir la ARN polimerasa dependiente de ARN en cultivos de células epiteliales de las vías respiratorias, incluso a concentraciones submicromolares (Sheahan 2017). Esta inhibición de la ARN polimerasa también se aplica al SARS-CoV-2 (Wang 2020). El principio activo es muy similar al tenofovir alafenamida, otro análogo de nucleótido utilizado en la terapia contra el VIH. Remdesivir fue desarrollado originalmente por Gilead Sciences para el tratamiento del virus del Ébola, pero posteriormente fue abandonado tras los resultados decepcionantes en un gran ensayo clínico aleatorizado (Mulangu 2019). Sin embargo, remdesivir se está probando actualmente en dos grandes estudios aleatorizados de fase III en alrededor de 1,000 pacientes con enfermedad COVID-19 leve a moderada y grave. Se planea completar los estudios que reclutan pacientes en China y en varios países europeos para finales de abril de 2020.

Desde la OMS, remdesivir ha sido calificado como el candidato más prometedor para el tratamiento de COVID-19. Los datos experimentales de modelos de ratones mostraron una mejor eficacia profiláctica y terapéutica en MERS que una combinación de lopinavir / ritonavir (ver más abajo) e interferón beta. Remdesivir mejoró la función pulmonar y redujo la carga viral y el daño pulmonar (Sheahan 2020). El primer paciente estadounidense con SARS-CoV-2 también mejoró dramáticamente después del tratamiento intravenoso con remdesivir (Holshue 2020). La resistencia al remdesivir en el SARS se generó en cultivos celulares, pero fue difícil de seleccionar y aparentemente perjudicó la aptitud viral y la virulencia (Agostini 2018). Lo mismo se ve con los virus MERS (Cockrell 2016). Los modelos animales sugieren que una infusión de 10 mg / kg de remdesivir una vez al día puede ser suficiente para el tratamiento, pero todavía faltan datos farmacocinéticos para humanos. En los dos grandes estudios de fase III sobre COVID-19, se inicia una dosis inicial de 200 mg el día 1, similar a los estudios de Ébola, seguido de 100 mg durante otros 9 días. La seguridad de la droga parece ser buena. Debido a un aumento exponencial en las solicitudes de uso compasivo, este programa ahora está limitado a mujeres embarazadas y niños menores de 18 años. Sin embargo, Gilead se encuentra actualmente en el proceso de transición de solicitudes individuales a programas de acceso ampliado (consulte [gilead.com](https://www.gilead.com)).

## Lopinavir y Darunavir

Se cree que los dos inhibidores de la proteasa del VIH (IP), lopinavir y darunavir, inhiben la proteasa tipo 3-quimotripsina de los coronavirus. Ambos se administran por vía oral.

El **lopinavir** se usó en muchos pacientes en China al comienzo del brote (Chen 2020). Al menos dos estudios de casos y controles en SARS (Chan 2003, Chu 2004) y un estudio profiláctico en MERS (Park 2019) han indicado un efecto beneficioso, pero la evidencia

sigue siendo pobre. Todos los estudios fueron pequeños y no aleatorios. Por lo tanto, no quedó claro si todos los factores pronósticos coincidían adecuadamente. Sin embargo, un pequeño subestudio indicó que la carga viral de SARS-CoV-2 parece disminuir más rápidamente con lopinavir que sin él (Chu 2004).

También se ha observado una fuerte disminución en casos de COVID-19 tratados con lopinavir/ritonavir (lopinavir/r) (Lim 2020, Liu 2020, Wang 2020). Sin embargo, dada la rápida cinética y la rápida disminución de la carga viral incluso sin terapia en pacientes en recuperación, los informes de casos no son muy significativos. En un pequeño estudio de Singapur, el lopinavir no mostró ningún efecto sobre el aclaramiento de SARS-CoV-2 en hisopos nasales (Young 2020). Además, el primer ensayo aleatorio abierto en 199 adultos hospitalizados con COVID-19 grave no encontró ningún beneficio clínico con el tratamiento con lopinavir/r más allá de la atención estándar (Cao 2020) en pacientes que recibieron el medicamento de 10 a 17 días después del inicio de la enfermedad. Los porcentajes de pacientes con ARN viral detectable en momentos diferentes fueron similares, lo que sugiere que no hay un efecto discernible sobre la eliminación del virus. Aunque faltan datos de PK, parece posible que las concentraciones de lopinavir no unido a proteínas logradas por la dosis actual de VIH, sean demasiado bajas para inhibir la replicación viral. Queda por ver si los niveles serán suficientes para el tratamiento precoz de casos leves o como profilaxis posterior a la exposición. Hay un estudio retrospectivo sobre 280 casos en los que la instauración temprana de lopinavir/r y/o ribavirina mostró algunos beneficios (Wu 2020)

También hay comunicados de prensa sobre los efectos antivirales de **darunavir** en cultivos celulares (PR 2020). Darunavir es otro inhibidor de la proteasa que es más efectivo que el lopinavir en la infección por VIH. Sin embargo, el fabricante Janssen-Cilag publicó una carta a la Agencia Médica Europea el 13 de marzo,

señalando que “basado en resultados preliminares no publicados de un experimento in vitro previamente informado, no es probable que el darunavir tenga una actividad significativa contra el SARS-CoV-2 cuando se administra a la dosis segura y eficaz aprobada para el tratamiento de la infección por VIH-1”. Sin embargo, el 18 de marzo se inició un estudio grande (CQ4COV19) con 3.040 participantes en España para darunavir. Los pacientes con síntomas leves son tratados con darunavir / ritonavir y cloroquina inmediatamente después de una prueba positiva de SARS-CoV-2.

Tanto el lopinavir como el darunavir deben ser potenciados por ritonavir; pero éste presenta un alto riesgo de interacciones farmacológicas. Se han iniciado numerosos estudios sobre ambos IP del VIH (y otros IP en investigación), algunos de ellos combinados con otros agentes.

Se espera que la caracterización farmacocinética recientemente publicada de la estructura cristalina de la proteasa principal SARS-CoV-2 pueda conducir al diseño de inhibidores de proteasa optimizados (Zhang 2020).

## **Favipiravir**

Favipiravir es otro amplio inhibidor antiviral de la ARN polimerasa dependiente de ARN que ha sido aprobado para la gripe A y B en Japón y otros países (Shiraki 2020). El favipiravir se convierte en una forma activa intracelularmente, es decir, se convierte en ribofuranosil-trifosfato que inhibe de forma selectiva la ARN polimerasa viral (Delang 2018). En un estudio in vitro, este compuesto no mostró actividad fuerte contra un aislado clínico de SARS-CoV-2. Sin embargo, el 14 de febrero se publicó en Shenzhen un comunicado de prensa con resultados prometedores (PR Favipiravir 2020). Los resultados preliminares de un total de 80 pacientes mostraron que el favipiravir tenía un efecto antiviral más fuerte que el lopinavir / ritonavir, y se observaron

significativamente menos efectos secundarios. Otro comunicado de prensa de funcionarios chinos informó sobre resultados alentadores en 340 pacientes con COVID-19 en Wuhan y Shenzhen. Con favipiravir, los pacientes mostraron períodos más cortos de fiebre (2.5 versus 4.2 días), eliminación viral más rápida (4 versus 11 días) y mejoría en los hallazgos radiológicos (Bryner 2020). Aunque no hay datos científicos disponibles hasta la fecha, se ha otorgado la aprobación de cinco años al favipiravir en China con el nombre comercial Favilavir® (en Europa: Avigan®).

## Ribavirina

La ribavirina es un análogo de guanosina y un inhibidor de la síntesis de ARN que se usó durante muchos años para la infección por hepatitis C y también se cree que inhibe la ARN polimerasa dependiente de ARN (Elfiky 2020). En el SARS y MERS, la ribavirina se combinó principalmente con lopinavir / ritonavir o interferón; sin embargo, nunca se ha demostrado un efecto clínico (Arabi 2017). La ribavirina ahora está disponible genéricamente. Su uso está limitado por efectos secundarios considerables, especialmente anemia.

## Sofosbuvir

El sofosbuvir es un inhibidor de la polimerasa que también se usa como agente de acción directa en la hepatitis C. Por lo general, se tolera muy bien. Los estudios de modelos han demostrado que el sofosbuvir también podría inhibir la ARN polimerasa al competir con los nucleótidos fisiológicos por el sitio activo de esta enzima (Elfiky 2020). Sofosbuvir podría combinarse con IP de VHC. Entre estos, las combinaciones antivirales fijas con ledipasvir o velpatasvir podrían ser particularmente atractivas, ya que pueden inhibir tanto la ARN polimerasa como la proteasa de SARS-CoV-2 (Chen 2020). Los estudios están planificados pero aún no están registrados oficialmente.

## 2. Inhibidores de entrada antivirales

La mayoría de los coronavirus se unen a los receptores celulares mediante su proteína de espiga (S). En unas pocas semanas, varios grupos han dilucidado la entrada de SARS-CoV-2 en la célula objetivo (Hoffmann 2020, Zhou 2020). Similar al SARS-CoV, el SARS-CoV-2 utiliza la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) como un receptor clave, una proteína de superficie que se encuentra en varios órganos y en las células epiteliales alveolares AT2 del pulmón. La afinidad por este receptor ACE-2 parece ser mayor con el SARS-CoV-2 que con otros coronavirus. La hipótesis de que los inhibidores de la ECA promueven cursos graves de COVID-19 a través de una mayor expresión del receptor de la ECA2 sigue sin demostrarse (Hanff 2020). En el estudio más grande hasta la fecha de 1,099 pacientes con COVID-19, la hipertensión se asoció con un mayor riesgo (24% versus 13%) de curso grave de la enfermedad (Guan 2020). Sin embargo, la comedición no se registró en este estudio, y varias sociedades médicas desaconsejan explícitamente la suspensión de los inhibidores de la ECA (ESH 2020). Además, la unión de SARS-CoV-2 a ACE2 parece conducir a un desequilibrio en el sistema RAS. Los estudios en animales han demostrado que este desequilibrio podría verse influenciado favorablemente por los inhibidores de la ECA en el curso de la neumonía (Gurwitz 2020, Sun 2020).

### **Camostat**

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

pan®), puede bloquear la entrada celular del virus SARS-CoV-2 (Hoffmann 2020). Los datos clínicos están pendientes.

## **Hidroxiclороquina (HCQ) y Cloroquina (CQ)**

La cloroquina se usa para la prevención y el tratamiento de la malaria y es eficaz como agente antiinflamatorio para la artritis reumatoide y el lupus eritematoso. El posible efecto antiviral en general se debe a un aumento en el valor del pH endosómico, que interrumpe la fusión de virus y células. La glucosilación de los receptores celulares del SARS-CoV también se ve alterada (Savarino 2003, Vincent 2005, Yan 2013). En la infección por SARS-CoV-2, la cloroquina también puede inhibir los pasos posteriores a la entrada (Wang 2020). Además del efecto antiviral, los efectos antiinflamatorios también podrían ser beneficiosos en la neumonía por COVID-19. Un documento de consenso chino con fecha del 12 de marzo recomendó cloroquina para pacientes con neumonía leve y grave (EC 2020). Se están planeando varios estudios, incluso como tratamiento y profilaxis, incluido un estudio español con 3.040 pacientes y trabajadores de la salud.

La hidroxiclороquina puede ser más efectiva que la cloroquina (Yao 2020); también se tolera mejor. Según los datos *in vitro*, se recomienda la hidroxiclороquina en una dosis de carga de 400 mg dos veces al día, seguida de una terapia de mantenimiento de 200 mg dos veces al día (Yao 2020). Una mini revisión declaró que “los resultados de más de 100 pacientes” mostraron que el fosfato de cloroquina podría aliviar y acortar el curso de la enfermedad (Gao 2020). Hasta la fecha, no hay datos clínicos válidos disponibles, y otros expertos han planteado dudas considerables (Touret 2020). Un beneficio de la cloroquina sería la primera señal positiva, después de décadas y cientos de estudios realizados sin éxito en una gran cantidad de enfermedades virales agudas. También hay expertos que argumentan que CQ / HCQ no solo podría ser inútil sino incluso dañino, como se vio en la infección

por el virus Chikungunya, que puede explicarse por un retraso en la respuesta inmune adaptativa (Guastalegname 2020).

El 17 de marzo, un informe preliminar de Marsella, Francia (Gautret 2020) pareció mostrar algún beneficio en un pequeño ensayo no aleatorio en 36 pacientes. Los pacientes que rechazaron el tratamiento o tenían un criterio de exclusión, sirvieron como controles. En el día 6, el 70% se curó desde el punto de vista virológico (100% cuando se añadió azitromicina) de acuerdo a la evaluación con hisopos nasofaríngeos, en comparación con el 13% en el grupo control. Sin embargo, varios problemas metodológicos han suscitado dudas sobre la validez de los datos. Un pequeño ensayo aleatorizado de China en 30 pacientes no mostró ningún beneficio clínico o virológico (Chen 2020). Las precauciones para la hidroxicloroquina incluyen QTc > 500 mseg y varias enfermedades como la miastenia gravis, la epilepsia, etc.

## **Oseltamivir**

El oseltamivir (Tamiflu®) es un inhibidor de la neuraminidasa que también está aprobado para el tratamiento y la profilaxis de la influenza en muchos países. Al igual que el lopinavir, el oseltamivir se ha utilizado ampliamente para el brote actual en China (Guan 2020). La iniciación puede ser crucial inmediatamente después del inicio de los síntomas. El oseltamivir está indicado para la coinfección por influenza, lo cual es bastante común en pacientes con MERS (es el caso del 30% de pacientes aproximadamente) (Bleibtreu 2018). No hay datos válidos para COVID-19. Nos preguntamos si tiene un efecto directo en pacientes sin influenza pero con neumonía por COVID-19. El SARS-CoV-2 no requiere neuraminidasas para ingresar a las células objetivo.

## **Umifenovir**

Umifenovir (Arbidol®) es un medicamento antiviral de amplio espectro aprobado como inhibidor de la fusión de membranas en

Rusia y China para la profilaxis y el tratamiento de la gripe. Las directrices chinas lo recomiendan para COVID-19. Según un comunicado de prensa chino, puede inhibir la replicación de SARS-CoV-2 en bajas concentraciones de 10-30  $\mu\text{M}$  (PR 2020).

En un pequeño estudio retrospectivo y no controlado en casos leves a moderados de COVID-19, 16 pacientes que fueron tratados con umifenovir 200 mg TID oral y lopinavir / r se compararon con 17 pacientes que habían recibido lopinavir / r como monoterapia durante 5 y 21 días (Deng 2020). En el día 7 (día 14), en el grupo de combinación, las muestras nasofaríngeas de SARS-CoV-2 se negativizaron en el 75% (94%), en comparación con el 35% (53%) con lopinavir / r en monoterapia. Las TAC de tórax mejoraron en un 69% frente al 29%, respectivamente. Sin embargo, no se encontró una explicación clara para este notable beneficio.

## Baricitinib

Baricitinib (Olumiant<sup>®</sup>) es un inhibidor de la quinasa asociada a Janus (JAK) que ha sido aprobado para el tratamiento de la artritis reumatoide. Utilizando algoritmos de detección virtuales, se identificó el baricitinib como una sustancia que podría inhibir la endocitosis mediada por ACE2 (Stebbing 2020). Al igual que otros inhibidores de JAK, como fedratinib o ruxolitinib, la inhibición de la señalización también puede reducir los efectos del aumento de los niveles de citocinas que se observan con frecuencia en pacientes con COVID-19. Existe alguna evidencia de que el baricitinib podría ser el agente óptimo en este grupo (Richardson 2020). Los estudios aún no están registrados (a partir del 25 de marzo).

### 3. Inmunomoduladores y otras terapias inmunes.

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

Diversas terapias específicas contra la respuesta inmune tienen como objetivo limitar el inmenso daño causado por la desregulación de las reacciones proinflamatorias de citocinas y quimiocinas (Zumla 2020). Los inmunosupresores, los agentes bloqueadores de interleucina-1 como la anakinra o los inhibidores de JAK-2 también son una opción (Mehta 2020). Estas terapias pueden actuar sinérgicamente cuando se combinan con antivirales. Se discuten varios medicamentos comercializados, incluidos los que reducen el colesterol, la diabetes, la artritis, la epilepsia y el cáncer, pero también los antibióticos. Se dice que modulan la autofagia, promueven otros mecanismos efectores inmunes y la producción de péptidos antimicrobianos. Sin embargo, los datos clínicos para la mayoría de estas estrategias están a la espera.

#### **Corticosteroides**

Los corticosteroides se usan con frecuencia, especialmente en casos severos. En el estudio de cohorte no controlado más grande

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

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

En otro estudio retrospectivo con un total de 201 pacientes con COVID-19, la metilprednisolona redujo la mortalidad en pacientes con SDRA (Wu 2020). Por otro lado, existe una fuerte evidencia de una eliminación viral retrasada (Ling 2020) que también se ha observado con el SARS (Stockman 2006). En una declaración de consenso de la Sociedad Torácica China el 8 de febrero, los corticosteroides solo deben usarse con precaución, después de una cuidadosa consideración, a dosis bajas ( $\leq 0.5\text{--}1$  mg / kg de metilprednisolona o equivalente por día) y, también, en el período más corto posible ( $\leq 7$  días) (Zhao 2020).

## **Tocilizumab**

Tocilizumab es un anticuerpo monoclonal cuya diana es el receptor de interleucina-6. Tocilizumab (RoActemra® o Actemra®) se usa para la artritis reumática y tiene un perfil de seguridad bueno. Se ha publicado al menos un estudio retrospectivo no controlado que muestra resultados alentadores en 20 pacientes con COVID-19 grave y niveles elevados de IL-6 (Xu 2020). La dosis

inicial debe ser de 4-8 mg / kg, con una dosis recomendada de 400 mg (infusión durante más de 1 hora). Se están realizando ensayos controlados para este fármaco y también para sarilumab (Kevzara®), otro antagonista del receptor de IL-6. No hay duda de que tocilizumab debe reservarse para pacientes con enfermedad grave que han fallado en otras terapias.

## **Siltuximab**

Siltuximab (Sylvant®) es otro agente bloqueador anti-IL-6. Sin embargo, este anticuerpo monoclonal quimérico se dirige a la interleucina-6 directamente y no al receptor. Siltuximab ha sido aprobado para la enfermedad idiopática multicéntrica de Castleman. Los primeros resultados de una prueba piloto en Italia (“prueba SISCO”) han mostrado resultados alentadores, pero aún no se han publicado.

## **Interferones**

En pacientes con MERS, los estudios con interferón fueron decepcionantes. A pesar de los impresionantes efectos antivirales en cultivos celulares (Falzarano 2013), no se demostró ningún beneficio convincente en estudios clínicos en combinación con ribavirina (Omrani 2014, Shalhoub 2015, Arabi 2019). Sin embargo, la inhalación de interferón todavía se recomienda como una opción en las pautas de tratamiento chinas.

## **Inmunización pasiva**

Un metaanálisis de estudios observacionales sobre inmunoterapia pasiva para el SARS y la influenza severa indica una disminución en la mortalidad, pero los estudios eran de baja o muy baja calidad y carecían de grupos de control (Mair-Jenkins 2015). En MERS, se ha discutido el uso de plasma fresco congelado de convalecientes o de inmunoglobulinas de pacientes recuperados (Zumla 2015, Arabi 2017). Los pacientes con SARS recuperados

desarrollan una respuesta de anticuerpos neutralizantes contra la proteína de pico viral (Liu 2006). Los datos preliminares indican que esta respuesta también se extiende al SARS-CoV-2 (Hoffmann 2020), pero el efecto sobre el SARS-CoV-2 fue algo más débil. Otros han argumentado que el suero humano convaleciente podría ser una opción para la prevención y el tratamiento de la enfermedad COVID-19. Podría estar disponible cuando haya un número suficiente de personas que se hayan recuperado y puedan donar suero que contiene inmunoglobulina (Casadevall 2020).

En una serie preliminar de casos no controlados de 5 pacientes críticos con COVID-19 y SDRA, la administración de plasma convaleciente que contenía anticuerpos neutralizantes fue acompañada de una mejora en su estado clínico (Shen 2020). Los 5 pacientes estaban recibiendo ventilación mecánica al momento del tratamiento y todos habían recibido agentes antivirales y metilprednisolona. El 26 de marzo, la FDA aprobó el uso de plasma de pacientes recuperados para tratar a personas que están muy enfermas con COVID-19 (Tanne 2020). Este método se ha utilizado en el pasado para tratar enfermedades como la poliomielitis, el sarampión o incluso la epidemia de gripe de 1918.

Otros enfoques inmunomoduladores y otros en las pruebas clínicas incluyen bevacizumab, brilacidina, ciclosporina, fedratinib (Wu 2020), fingolimod, lenadilomida y talidomida, sildenafil, teicoplanina (Baron 2020), anticuerpos monoclonales (Shanmugaraj 2020) y muchos más. Los enfoques de terapia celular también se están discutiendo. Sin embargo, no hay duda de que estas estrategias aún están lejos del uso clínico general.

## Outlook

Se espera que los sistemas de salud locales puedan a ver frente al brote actual y que al menos algunas de las opciones dadas en este resumen muestren resultados positivos con el tiempo. También

es importante que en esta difícil situación, a pesar de la inmensa presión, no se abandonen los principios básicos del desarrollo de medicamentos y la investigación, incluida la reutilización.

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

Por tanto, en los tiempos oscuros actuales, ¿cuáles son las mejores opciones para ofrecer a los pacientes? Actualmente no hay evidencia de ensayos clínicos controlados para recomendar un tratamiento específico para la infección por coronavirus SARS-CoV-2. Un grupo de trabajo de diversos grupos de médicos belgas ha desarrollado “Directrices provisionales para pacientes sospechosos / confirmados con COVID-19 en Bélgica” que se publicaron el 24 de marzo. También se refieren a otras Directrices provisionales, como se muestra en la Tabla 1.

Predecimos que dentro de unos meses, no daremos crédito de estas recomendaciones, pero esta no es razón para permanecer inactivos hoy. La tarea de la medicina es ofrecer el tratamiento más conocido en un momento dado. En la actualidad, el mejor tratamiento es el de soporte para la insuficiencia respiratoria y esperamos que algunos de los medicamentos mencionados anteriormente tengan al menos cierto beneficio. Incluso un beneficio mínimo podría ayudar a los pacientes a superar la línea sutil entre la vida y la muerte.

**Tabla 1.** Pautas preliminares para COVID-19 en diferentes países, según la gravedad de la enfermedad (<https://epidemiology.wiv-isp.be>)

Gravedad de la enfermedad	Italia (protocolo de Lombardia)	Francia	Países Bajos	Bélgica
<b>Leve a moderado, sin factores de riesgo</b>	No	No	No	No
<b>Factores de riesgo leves-moderados</b>	LPV/r + (H)CQ durante 5-7 días	Valorar LPV/r, la duración depende de la eliminación del virus	Valorar CQ durante 5 días	Valorar HCQ 400 BID, después 200 mg BID durante 4 días
<b>Severo</b>	RDV + (H)CQ for 5-20 días	RDV, la duración depende de la eliminación del virus	CQ (600 mg, después 300 mg) durante 5 días	HCQ 400 BID, después 200 mg BID durante 4 días
<b>Severo, 2ª opción</b>	LPV/r con CQ	No	LPV/r durante 10-14 días	LPV/r durante 14 días
<b>Crítico</b>	RDV + (H)CQ durante 5-20 días	RDV, la duración depende de la eliminación del virus	RDV durante 10 días + CQ durante 5 días	RDV
<b>Crítico, 2ª opción</b>	LPV/r con CQ	LPV/r		HCQ (TOC dentro de RCTs)

RDV Remdesivir, LPV / r Lopinavir / ritonavir, (H) CQ (hidroxi) cloroquina, TOC tocilizumab. Factores de riesgo: edad > 65 años y / o disfunción subyacente del órgano terminal (pulmón, corazón, hígado), diabetes, ECV, EPOC, hipertensión.

## References

- Agostini ML, Andres EL, Sims AC, et al. Coronavirus Susceptibility to the Antiviral Remdesivir (GS-5734) Is Mediated by the Viral Polymerase and the Proofreading Exoribonuclease. *mBio*. 2018 Mar 6;9(2). pii: mBio.00221-18. Abstract: <https://pubmed.gov/29511076>. Fulltext: <https://doi.org/10.1128/mBio.00221-18>
- Arabi YM, Balkhy HH, Hayden FG, et al. Middle East Respiratory Syndrome. *N Engl J Med*. 2017 Feb 9;376(6):584-594. Abstract: <https://pubmed.gov/28177862>. Fulltext: <https://doi.org/10.1056/NEJMSr1408795>
- Arabi YM, Shalhoub S, Mandourah Y, et al. Ribavirin and Interferon Therapy for Critically Ill Patients With Middle East Respiratory Syndrome: A Multicenter Observational Study. *Clin Infect Dis*. 2019 Jun 25. pii: 5523209. Abstract: <https://pubmed.gov/31925415>. Fulltext: <https://doi.org/10.1093/cid/ciz544>
- Baron SA, Devaux C, Colson P, Raoult D, Rolain JM. Teicoplanin: an alternative drug for the treatment of coronavirus COVID-19? *Int J Antimicrob Agents*. 2020 Mar 13:105944. Abstract: <https://pubmed.gov/32179150>. Fulltext: <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105944>
- Bleibtreu A, Jaureguiberry S, Houhou N, et al. Clinical management of respiratory syndrome in patients hospitalized for suspected Middle East respiratory syndrome coronavirus infection in the Paris area from 2013 to 2016. *BMC Infect Dis*. 2018 Jul 16;18(1):331. Abstract: <https://pubmed.gov/30012113>. Fulltext: <https://doi.org/10.1186/s12879-018-3223-5>
- Bryner J. Flu drug used in Japan shows promise in treating COVID-19. [www.Livescience.com](http://www.Livescience.com)
- Cao B, Wang Y, Wen D, et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Mar 18. Abstract: <https://pubmed.gov/32187464>. Fulltext: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001282>
- Casadevall A, Pirofski LA. The convalescent sera option for containing COVID-19. *J Clin Invest*. 2020 Mar 13. pii: 138003. Abstract: <https://pubmed.gov/32167489>. Fulltext: <https://doi.org/138003>
- Chan KS, Lai ST, Chu CM, et al. Treatment of severe acute respiratory syndrome with lopinavir/ritonavir: a multicentre retrospective matched cohort study. *Hong Kong Med J*. 2003 Dec;9(6):399-406 Abstract: <https://pubmed.gov/14660806>. Fulltext:
- Channappanavar R, Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin Immunopathol*. 2017 Jul;39(5):529-539. Abstract: <https://pubmed.gov/28466096>. Fulltext: <https://doi.org/10.1007/s00281-017-0629-x>

- Chen J, Danping L, Liu L, et al. A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with common coronavirus disease-19. J Zhejiang University. March 2020
- Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020 Feb 15;395(10223):507-513. Abstract: <https://pubmed.gov/32007143>. Fulltext: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)
- Chen RC, Tang XP, Tan SY, et al. Treatment of severe acute respiratory syndrome with glucocorticoids: the Guangzhou experience. *Chest*. 2006 Jun;129(6):1441-52. Abstract: <https://pubmed.gov/16778260>. Fulltext:
- Chen YW, Yiu CB, Wong KY. Prediction of the SARS-CoV-2 (2019-nCoV) 3C-like protease (3CL (pro)) structure: virtual screening reveals velpatasvir, ledipasvir, and other drug repurposing candidates. *F1000Res*. 2020 Feb 21;9:129. Abstract: <https://pubmed.gov/32194944>. Fulltext: <https://doi.org/10.12688/f1000research.22457.1>
- Chu CM, Cheng VC, Hung IF, et al. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings. *Thorax*. 2004 Mar;59(3):252-6. Abstract: <https://pubmed.gov/14985565>. Fulltext:
- Cockrell AS, Yount BL, Scobey T, et al. A mouse model for MERS coronavirus-induced acute respiratory distress syndrome. *Nat Microbiol*. 2016 Nov 28;2:16226. Abstract: <https://pubmed.gov/27892925>. Fulltext: <https://doi.org/10.1038/nmicrobiol.2016.226>
- Delang L, Abdelnabi R, Neyts J. Favipiravir as a potential countermeasure against neglected and emerging RNA viruses. *Antiviral Res*. 2018 May;153:85-94. Abstract: <https://pubmed.gov/29524445>. Fulltext: <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2018.03.003>
- Deng L, Li C, Zeng Q, et al. Arbidol combined with LPV/r versus LPV/r alone against Corona Virus Disease 2019: A retrospective cohort study. *J Infect*. 2020 Mar 11. pii: S0163-4453(20)30113-4. Abstract: <https://pubmed.gov/32171872>. Fulltext: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.002>
- EC. Expert consensus on chloroquine phosphate for the treatment of novel coronavirus pneumonia. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 2020 Mar 12;43(3):185-188.
- Elfiky AA. Anti-HCV, nucleotide inhibitors, repurposing against COVID-19. *Life Sci*. 2020 May 1;248:117477. Abstract: <https://pubmed.gov/32119961>. Fulltext: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117477>
- ESH. European Society of Hypertension: [www.eshonline.org/spotlights/esh-statement-on-covid-19/](http://www.eshonline.org/spotlights/esh-statement-on-covid-19/)
- Falzarano D, de Wit E, Rasmussen AL, et al. Treatment with interferon-alpha2b and ribavirin improves outcome in MERS-CoV-infected rhesus macaques. *Nat Med*. 2013 Oct;19(10):1313-7. Abstract: <https://pubmed.gov/24013700>. Fulltext: <https://doi.org/10.1038/nm.3362>

- Gao J, Tian Z, Yang X. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci Trends*. 2020 Mar 16;14(1):72-73. Abstract: <https://pubmed.gov/32074550>. Fulltext: <https://doi.org/10.5582/bst.2020.01047>
- Gautret P, Lagier JC, Parola P, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents*. 2020 Mar 20:105949. Abstract: <https://pubmed.gov/32205204>. Fulltext: <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105949>
- Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020 Feb 28. Abstract: <https://pubmed.gov/32109013>. Fulltext: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>
- Guastalegname M, Vallone A. Could chloroquine /hydroxychloroquine be harmful in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) treatment? *Clin Infect Dis*. 2020 Mar 24. pii: 5811416. Abstract: <https://pubmed.gov/32211771>. Fulltext: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa321>
- Gurwitz D. Angiotensin receptor blockers as tentative SARS-CoV-2 therapeutics. *Drug Dev Res*. 2020 Mar 4. Abstract: <https://pubmed.gov/32129518>. Fulltext: <https://doi.org/10.1002/ddr.21656>
- Hanff TC, Harhay MO, Brown TS, Cohen JB, Mohareb AM. Is There an Association Between COVID-19 Mortality and the Renin-Angiotensin System-a Call for Epidemiologic Investigations. *Clin Infect Dis*. 2020 Mar 26. pii: 5811880. Abstract: <https://pubmed.gov/32215613>. Fulltext: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa329>
- Hoffmann M, Kleine-Weber H, Krüger N, Müller M, Drosten C, Pöhlmann S. The novel coronavirus 2019 (2019-nCoV) uses the SARS-coronavirus receptor ACE2 and the cellular protease TMPRSS2 for entry into target cells. *bioRxiv*. 2020.
- Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020 Mar 4. pii: S0092-8674(20)30229-4. Abstract: <https://pubmed.gov/32142651>. Fulltext: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>
- Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, et al. First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States. *N Engl J Med*. 2020 Mar 5;382(10):929-936. Abstract: <https://pubmed.gov/32004427>. Fulltext: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001191>
- Ji Y, Ma Z, Peppelenbosch MP, Pan Q. Potential association between COVID-19 mortality and health-care resource availability. *Lancet Glob Health*. 2020 Apr;8(4):e480. Abstract: <https://pubmed.gov/32109372>. Fulltext: [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(20\)30068-1](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(20)30068-1)
- Kawase M, Shirato K, van der Hoek L, Taguchi F, Matsuyama S. Simultaneous treatment of human bronchial epithelial cells with serine and cysteine

- protease inhibitors prevents severe acute respiratory syndrome coronavirus entry. *J Virol.* 2012 Jun;86(12):6537-45. Abstract: <https://pubmed.gov/22496216>. Fulltext: <https://doi.org/10.1128/JVI.00094-12>
- Lim J, Jeon S, Shin HY, et al. Case of the Index Patient Who Caused Tertiary Transmission of COVID-19 Infection in Korea: the Application of Lopinavir/Ritonavir for the Treatment of COVID-19 Infected Pneumonia Monitored by Quantitative RT-PCR. *J Korean Med Sci.* 2020 Feb 17;35(6):e79. Abstract: <https://pubmed.gov/32056407>. Fulltext: <https://doi.org/10.3346/jkms.2020.35.e79>
- Ling Y, Xu SB, Lin YX, et al. Persistence and clearance of viral RNA in 2019 novel coronavirus disease rehabilitation patients. *Chin Med J (Engl).* 2020 Feb 28. Abstract: <https://pubmed.gov/32118639>. Fulltext: <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000000774>
- Liu F, Xu A, Zhang Y, et al. Patients of COVID-19 may benefit from sustained lopinavir-combined regimen and the increase of eosinophil may predict the outcome of COVID-19 progression. *Int J Infect Dis.* 2020 Mar 12. pii: S1201-9712(20)30132-6. Abstract: <https://pubmed.gov/32173576>. Fulltext: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.013>
- Mair-Jenkins J, Saavedra-Campos M, Baillie JK, et al. The effectiveness of convalescent plasma and hyperimmune immunoglobulin for the treatment of severe acute respiratory infections of viral etiology: a systematic review and exploratory meta-analysis. *J Infect Dis.* 2015 Jan 1;211(1):80-90. Abstract: <https://pubmed.gov/25030060>. Fulltext: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiu396>
- Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020 Mar 16. pii: S0140-6736(20)30628-0. Abstract: <https://pubmed.gov/32192578>. Fulltext: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0)
- Morse JS, Lalonde T, Xu S, Liu WR. Learning from the Past: Possible Urgent Prevention and Treatment Options for Severe Acute Respiratory Infections Caused by 2019-nCoV. *Chembiochem.* 2020 Mar 2;21(5):730-738. Abstract: <https://pubmed.gov/32022370>. Fulltext: <https://doi.org/10.1002/cbic.202000047>
- Mulangu S, Dodd LE, Davey RT Jr, et al. A Randomized, Controlled Trial of Ebola Virus Disease Therapeutics. *N Engl J Med.* 2019 Dec 12;381(24):2293-2303. Abstract: <https://pubmed.gov/31774950>. Fulltext: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1910993>
- Omrani AS, Saad MM, Baig K, et al. Ribavirin and interferon alfa-2a for severe Middle East respiratory syndrome coronavirus infection: a retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2014 Nov;14(11):1090-1095. Abstract: <https://pubmed.gov/25278221>. Fulltext: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(14\)70920-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(14)70920-X)

- Park SY, Lee JS, Son JS, et al. Post-exposure prophylaxis for Middle East respiratory syndrome in healthcare workers. *J Hosp Infect.* 2019 Jan;101(1):42-46. Abstract: <https://pubmed.gov/30240813>. Fulltext: <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2018.09.005>
- PR Press release. Favipiravir. <https://www.chinadaily.com.cn/a/202002/17/WS5e49efc2a310128217277fa3.html>
- PR. Press release. Abidol and darunavir can effectively inhibit coronavirus. [www.sd.chinanews.com/2/2020/0205/70145.html](http://www.sd.chinanews.com/2/2020/0205/70145.html) (accessed February 21, 2020).
- Richardson P, Griffin I, Tucker C, et al. Baricitinib as potential treatment for 2019-nCoV acute respiratory disease. *Lancet.* 2020 Feb 15;395(10223):e30-e31. Abstract: <https://pubmed.gov/32032529>. Fulltext: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30304-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30304-4)
- Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet.* 2020 Feb 15;395(10223):473-475. Abstract: <https://pubmed.gov/32043983>. Fulltext: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30317-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30317-2)
- Savarino A, Boelaert JR, Cassone A, Majori G, Cauda R. Effects of chloroquine on viral infections: an old drug against today's diseases? *Lancet Infect Dis.* 2003 Nov;3(11):722-7. Abstract: <https://pubmed.gov/14592603>. Fulltext:
- Sayburn A. Covid-19: trials of four potential treatments to generate "robust data" of what works. *BMJ.* 2020 Mar 24;368:m1206. Abstract: <https://pubmed.gov/32209549>. Fulltext: <https://doi.org/10.1136/bmj.m1206>
- Shalhoub S, Farahat F, Al-Jiffri A, et al. IFN-alpha2a or IFN-beta1a in combination with ribavirin to treat Middle East respiratory syndrome coronavirus pneumonia: a retrospective study. *J Antimicrob Chemother.* 2015 Jul;70(7):2129-32. Abstract: <https://pubmed.gov/25900158>. Fulltext: <https://doi.org/10.1093/jac/dkv085>
- Shang L, Zhao J, Hu Y, Du R, Cao B. On the use of corticosteroids for 2019-nCoV pneumonia. *Lancet.* 2020 Feb 29;395(10225):683-684. Abstract: <https://pubmed.gov/32122468>. Fulltext: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30361-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30361-5)
- Shanmugaraj B, Siri wattananon K, Wangkanont K, Phoolcharoen W. Perspectives on monoclonal antibody therapy as potential therapeutic intervention for Coronavirus disease-19 (COVID-19). *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2020 Mar;38(1):10-18. Abstract: <https://pubmed.gov/32134278>. Fulltext: <https://doi.org/10.12932/AP-200220-0773>
- Sheahan TP, Sims AC, Graham RL, et al. Broad-spectrum antiviral GS-5734 inhibits both epidemic and zoonotic coronaviruses. *Sci Transl Med.* 2017 Jun 28;9(396). pii: 9/396/eaal3653. Abstract: <https://pubmed.gov/28659436>. Fulltext: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aal3653>
- Sheahan TP, Sims AC, Leist SR, et al. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta

- against MERS-CoV. *Nat Commun.* 2020 Jan 10;11(1):222. Abstract: <https://pubmed.gov/31924756>. Fulltext: <https://doi.org/10.1038/s41467-019-13940-6>
- Shen C, Wang Z, Zhao F, et al. Treatment of 5 Critically Ill Patients With COVID-19 With Convalescent Plasma. *JAMA.* 2020 Mar 27. pii: 2763983. Abstract: <https://pubmed.gov/32219428>. Fulltext: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4783>
- Shiraki K, Daikoku T. Favipiravir, an anti-influenza drug against life-threatening RNA virus infections. *Pharmacol Ther.* 2020 Feb 22:107512. Abstract: <https://pubmed.gov/32097670>. Fulltext: <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2020.107512>
- Stebbing J, Phelan A, Griffin I, et al. COVID-19: combining antiviral and anti-inflammatory treatments. *Lancet Infect Dis.* 2020 Feb 27. pii: S1473-3099(20)30132-8. Abstract: <https://pubmed.gov/32113509>. Fulltext: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30132-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30132-8)
- Stockman LJ, Bellamy R, Garner P. SARS: systematic review of treatment effects. *PLoS Med.* 2006 Sep;3(9):e343. Abstract: <https://pubmed.gov/16968120>. Fulltext:
- Sun ML, Yang JM, Sun YP, Su GH. [Inhibitors of RAS Might Be a Good Choice for the Therapy of COVID-19 Pneumonia]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi.* 2020 Mar 12;43(3):219-222. Abstract: <https://pubmed.gov/32164092>. Fulltext: <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.03.016>
- Tanne JH. Covid-19: FDA approves use of convalescent plasma to treat critically ill patients. *BMJ.* 2020 Mar 26;368:m1256. Abstract: <https://pubmed.gov/32217555>. Fulltext: <https://doi.org/10.1136/bmj.m1256>
- Touret F, de Lamballerie X. Of chloroquine and COVID-19. *Antiviral Res.* 2020 Mar 5;177:104762. Abstract: <https://pubmed.gov/32147496>. Fulltext: <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104762>
- Vincent MJ, Bergeron E, Benjannet S, et al. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. *Virology.* 2005 Aug 22;2:69. Abstract: <https://pubmed.gov/16115318>. Fulltext:
- Wang M, Cao R, Zhang L, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res.* 2020 Mar;30(3):269-271. Abstract: <https://pubmed.gov/32020029>. Fulltext: <https://doi.org/10.1038/s41422-020-0282-0>
- Wang Z, Chen X, Lu Y, Chen F, Zhang W. Clinical characteristics and therapeutic procedure for four cases with 2019 novel coronavirus pneumonia receiving combined Chinese and Western medicine treatment. *Biosci Trends.* 2020 Mar 16;14(1):64-68. Abstract: <https://pubmed.gov/32037389>. Fulltext: <https://doi.org/10.5582/bst.2020.01030>
- WHO. Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected. March 13 <https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe->

acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected

- Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med.* 2020 Mar 13. pii: 2763184. Abstract: <https://pubmed.gov/32167524>. Fulltext: <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994>
- Wu D, Yang XO. TH17 responses in cytokine storm of COVID-19: An emerging target of JAK2 inhibitor Fedratinib. *J Microbiol Immunol Infect.* 2020 Mar 11. pii: S1684-1182(20)30065-7. Abstract: <https://pubmed.gov/32205092>. Fulltext: <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.03.005>
- Wu J, Li W, Shi X, et al. Early antiviral treatment contributes to alleviate the severity and improve the prognosis of patients with novel coronavirus disease (COVID-19). *J Intern Med.* 2020 Mar 27. Abstract: <https://pubmed.gov/32220033>. Fulltext: <https://doi.org/10.1111/joim.13063>
- Xu X, Han M, Li T. Effective treatment of severe COVID-19 patients with Tocilizumab. *chinaXiv:202003.00026v1*
- Yan Y, Zou Z, Sun Y, et al. Anti-malaria drug chloroquine is highly effective in treating avian influenza A H5N1 virus infection in an animal model. *Cell Res.* 2013 Feb;23(2):300-2. Abstract: <https://pubmed.gov/23208422>. Fulltext: <https://doi.org/10.1038/cr.2012.165>
- Yao X, Ye F, Zhang M, et al. In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis.* 2020 Mar 9. pii: 5801998. Abstract: <https://pubmed.gov/32150618>. Fulltext: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa237>
- Young BE, Ong SWX, Kalimuddin S, et al. Epidemiologic Features and Clinical Course of Patients Infected With SARS-CoV-2 in Singapore. *JAMA.* 2020 Mar 3. pii: 2762688. Abstract: <https://pubmed.gov/32125362>. Fulltext: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.3204>
- Zhang L, Lin D, Sun X, et al. Crystal structure of SARS-CoV-2 main protease provides a basis for design of improved alpha-ketoamide inhibitors. *Science.* 2020 Mar 20. pii: science.abb3405. Abstract: <https://pubmed.gov/32198291>. Fulltext: <https://doi.org/10.1126/science.abb3405>
- Zhao JP, Hu Y, Du RH, et al. Expert consensus on the use of corticosteroid in patients with 2019-nCoV pneumonia. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 2020 Mar 12;43(3):183-184.
- Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature.* 2020 Mar;579(7798):270-273. Abstract: <https://pubmed.gov/32015507>. Fulltext: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-1212-7>

- Zumla A, Azhar EI, Arabi Y, et al. Host-directed therapies for improving poor treatment outcomes associated with the middle east respiratory syndrome coronavirus infections. *Int J Infect Dis.* 2015 Nov;40:71-4. Abstract: <https://pubmed.gov/26365771>. Fulltext: [https://doi.org/S1201-9712\(15\)00215-5](https://doi.org/S1201-9712(15)00215-5)
- Zumla A, Hui DS, Azhar EI, Memish ZA, Maeurer M. Reducing mortality from 2019-nCoV: host-directed therapies should be an option. *Lancet.* 2020 Feb 22;395(10224):e35-e36. Abstract: <https://pubmed.gov/32035018>. Fulltext: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30305-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30305-6)



## 7. COVID-19 severo

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

### Checklists for hospitals

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

### Patient admission to ICUs

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

### Management of critically ill patients

Excelente actualización detallada para anestesiólogos e intensivistas:

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

Recomendaciones breves hechas por la Surviving Sepsis Campaign:

Poston JT, Patel BK, Davis AM. **Management of Critically Ill Adults With COVID-19**. JAMA. 2020 Mar 26. pii: 2763879.  
 Fulltext: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4914>

Recomendaciones pragmáticas de Italia sobre ventilación mecánica y manejo de sepsis: <https://www.esicm.org/blog>

Una edición impresa estará disponible pronto.

## Endotracheal intubation and staff safety

Orser BA. **Recommendations for Endotracheal Intubation of COVID-19 Patients.** *Anesth Analg.* 2020 Mar 23. Abstract:

<https://pubmed.gov/32209810>. Fulltext:

<https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000004803>

Luo M, Cao S, Wei L, et al. **Precautions for Intubating Patients with COVID-19.** *Anesthesiology.* 2020 Mar 19. Abstract: <https://pubmed.gov/32195703>.

Fulltext: <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000003288>

Cheung JC, Ho LT, Cheng JV, Cham EYK, Lam KN. **Staff safety during emergency airway management for COVID-19 in Hong Kong.** *Lancet Respir Med.*

2020 Feb 24. pii: S2213-2600(20)30084-9.

Fulltext: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30084-9](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30084-9)

## Triage for intensive-care treatment

Swiss Academy Of Medical Sciences. **COVID-19 pandemic: triage for intensive-care treatment under resource scarcity.** *Swiss Med Wkly.* 2020 Mar

24;150:w20229. Abstract: <https://pubmed.gov/32208495>. Fulltext:

[https://doi.org/Swiss Med Wkly. 2020;150:w20229](https://doi.org/Swiss%20Med%20Wkly.%2020;150:w20229)

## Patients in the radiology department

An P, Ye Y, Chen M, Chen Y, Fan W, Wang Y. **Management strategy of novel coronavirus (COVID-19) pneumonia in the radiology department: a Chinese experience.** *Diagn Interv Radiol.* 2020 Mar 25. Abstract:

<https://pubmed.gov/32209526>.

Fulltext: <https://doi.org/10.5152/dir.2020.20167>

## Recommendations for conducting autopsies

Hanley B, Lucas SB, Youd E, Swift B, Osborn M. **Autopsy in suspected COVID-19 cases.** *J Clin Pathol.* 2020 Mar 20. pii: jclinpath-2020-206522. Abstract:

<https://pubmed.gov/32198191>.

Fulltext: <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2020-206522>

European Centre for Disease Prevention and Control. **Considerations related to the safe handling of bodies of deceased persons with suspected or confirmed COVID-19.** Stockholm: ECDC; 2020.

<https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/COVID-19-safe-handling-of-bodies-or-persons-dying-from-COVID19.pdf>

## 8. Comorbilidades / Poblaciones especiales

Los siguientes temas se ampliarán en futuras ediciones. Mientras tanto, haga clic en los enlaces de texto completo para leer los siguientes artículos.

### Cardiovascular diseases

- Patel AB, Verma A. **COVID-19 and Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers: What Is the Evidence?** JAMA. 2020 Mar 24. pii: 2763803. Fulltext: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4812>
- Clerkin KJ, Fried JA, Raikhelkar J, et al. **Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Cardiovascular Disease.** Circulation. 2020 Mar 21. Fulltext: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046941>

### HIV infection and immunosuppression

- U.S. Department of Health and Human Services. **Interim Guidance for COVID-19 and Persons with HIV.** <https://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/8/covid-19-and-persons-with-hiv--interim-guidance-/554/interim-guidance-for-covid-19-and-persons-with-hiv>
- EACS & BHIVA **Statement on risk of COVID-19 for people living with HIV (PLWH).** <https://www.eacsociety.org/home/covid-19-and-hiv.html>
- Bashyam AM, Feldman SR. **Should patients stop their biologic treatment during the COVID-19 pandemic.** J Dermatolog Treat. 2020 Mar 19:1-2. Fulltext: <https://doi.org/10.1080/09546634.2020.1742438>
- Conforti C, Giuffrida R, Dianzani C, Di Meo N, Zalaudek I. **COVID-19 and psoriasis: Is it time to limit treatment with immunosuppressants?** A call for action. Dermatol Ther. 2020 Mar 11:e13298. Fulltext: <https://doi.org/10.1111/dth.13298>

### Oncology

- Francesco C, Pettke A, Michele B, Fabio P, Helleday T. **Managing COVID-19 in the oncology clinic and avoiding the distraction effect.** Ann Oncol. 2020 Mar 19. pii: S0923-7534(20)36373-0. Fulltext: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.03.286>
- Ueda M, Martins R, Hendrie PC, et al. **Managing Cancer Care During the COVID-19 Pandemic: Agility and Collaboration Toward a Common Goal.** J Natl Compr Canc Netw. 2020 Mar 20:1-4. Fulltext: <https://doi.org/jnccn1804COVID>

Una edición impresa estará disponible pronto.

- Dholaria B, Savani BN. **How do we plan hematopoietic cell transplant and cellular therapy with the looming COVID-19 threat?** Br J Haematol. 2020 Mar 16. Fulltext: <https://doi.org/10.1111/bjh.16597>
- Xia Y, Jin R, Zhao J, Li W, Shen H. **Risk of COVID-19 for cancer patients.** Lancet Oncol. 2020 Mar 3. pii: S1470-2045(20)30150-9. Fulltext: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30150-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30150-9)
- Liang W, Guan W, Chen R, et al. **Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China.** Lancet Oncol. 2020 Mar;21(3):335-337. Fulltext: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30096-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30096-6)

## Transplantation

- Kumar D, Manuel O, Natori Y, et al. **COVID-19: A Global Transplant Perspective on Successfully Navigating a Pandemic.** Am J Transplant. 2020 Mar 23. Abstract: <https://pubmed.gov/32202064>. Fulltext: <https://doi.org/10.1111/ajt.15876>
- Guillen E, Pineiro GJ, Revuelta I, et al. **Case report of COVID-19 in a kidney transplant recipient: Does immunosuppression alter the clinical presentation?** Am J Transplant. 2020 Mar 20. Abstract: <https://pubmed.gov/32198834>. Fulltext: <https://doi.org/10.1111/ajt.15874>
- Andrea G, Daniele D, Barbara A, et al. **Coronavirus Disease 2019 and Transplantation: a view from the inside.** Am J Transplant. 2020 Mar 17. Abstract: <https://pubmed.gov/32181969>. Fulltext: <https://doi.org/10.1111/ajt.15853>

## Dialysis

- Basile C, Combe C, Pizzarelli F, et al. **Recommendations for the prevention, mitigation and containment of the emerging SARS-CoV-2 (COVID-19) pandemic in haemodialysis centres.** Nephrol Dial Transplant. 2020 Mar 20. pii: 5810637. Abstract: <https://pubmed.gov/32196116>. Fulltext: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfaa069>

## Other comorbidities

- Favalli EG, Ingegnoli F, De Lucia O, Cincinelli G, Cimaz R, Caporali R. **COVID-19 infection and rheumatoid arthritis: Faraway, so close!** Autoimmun Rev. 2020 Mar 20:102523. Abstract: <https://pubmed.gov/32205186>. Fulltext: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102523>
- Figueroa-Parra G, Aguirre-Garcia GM, Gamboa-Alonso CM, Camacho-Ortiz A, Galarza-Delgado DA. **Are my patients with rheumatic diseases at higher risk of COVID-19?** Ann Rheum Dis. 2020 Mar 22. pii: annrheumdis-2020-217322. Abstract: <https://pubmed.gov/32205336>. Fulltext: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217322>

## Pediatric

- Shen K, Yang Y, Wang T, et al. **Diagnosis, treatment, and prevention of 2019 novel coronavirus infection in children: experts' consensus statement.** *World J Pediatr.* 2020 Feb 7. pii: 10.1007/s12519-020-00343-7. Abstract: <https://pubmed.gov/32034659>. Fulltext: <https://doi.org/10.1007/s12519-020-00343-7>
- Sun D, Li H, Lu XX, et al. **Clinical features of severe pediatric patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan: a single center's observational study.** *World J Pediatr.* 2020 Mar 19. pii: 10.1007/s12519-020-00354-4
- Ludvigsson JF. **Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults.** *Acta Paediatr.* 2020 Mar 23. Abstract: <https://pubmed.gov/32202343>. Fulltext: <https://doi.org/10.1111/apa.15270>
- Brodin P. **Why is COVID-19 so mild in children?** *Acta Paediatr.* 2020 Mar 25. Abstract: <https://pubmed.gov/32212348>. Fulltext: <https://doi.org/10.1111/apa.15271>
- Hong H, Wang Y, Chung HT, Chen CJ. **Clinical characteristics of novel coronavirus disease 2019 (COVID-19) in newborns, infants and children.** *Pediatr Neonatol.* 2020 Mar 10. pii: S1875-9572(20)30026-7. Abstract: <https://pubmed.gov/32199864>. Fulltext: <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2020.03.001>
- Zeng L, Xia S, Yuan W, et al. **Neonatal Early-Onset Infection With SARS-CoV-2 in 33 Neonates Born to Mothers With COVID-19 in Wuhan, China.** *JAMA Pediatr.* 2020 Mar 26. pii: 2763787. Abstract: <https://pubmed.gov/32215598>. Fulltext: <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2020.0878>

## Pregnancy

- Schwartz DA. **An Analysis of 38 Pregnant Women with COVID-19, Their Newborn Infants, and Maternal-Fetal Transmission of SARS-CoV-2: Maternal Coronavirus Infections and Pregnancy Outcomes.** *Arch Pathol Lab Med.* 2020 Mar 17. <https://doi.org/10.5858/arpa.2020-0901-SA>
- Qiao J. **What are the risks of COVID-19 infection in pregnant women?** *Lancet.* 2020 Mar 7;395(10226):760-762.
- Liu D, Li L, Wu X, et al. **Pregnancy and Perinatal Outcomes of Women With Coronavirus Disease (COVID-19) Pneumonia: A Preliminary Analysis.** *AJR Am J Roentgenol.* 2020 Mar 18:1-6. <https://doi.org/10.2214/AJR.20.23072>
- Dong L, Tian J, He S, et al. **Possible Vertical Transmission of SARS-CoV-2 From an Infected Mother to Her Newborn.** *JAMA.* 2020 Mar 26. pii: 2763853. Abstract: <https://pubmed.gov/32215581>. Fulltext: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4621>

Rasmussen SA, Jamieson DJ. **Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Pregnancy: Responding to a Rapidly Evolving Situation.** *Obstet Gynecol.* 2020 Mar 19. Abstract: <https://pubmed.gov/32213786>. Fulltext: <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000003873>

## Notes

## Notes

## Notes

## Notes



*Bernd Sebastian Kamps  
Christian Hoffmann*

# COVID REFERENCE

ESP | 2020.1

*www.CovidReference.com*

ENQUANTO O SARS-CoV-2 PARECE ESTAR controlado na China, a epidemia está-se a mover rapidamente para o Oeste. O que há poucas semanas parecia um feito impossível – impor e aplicar medidas restritas de quarentena e isolar milhões de pessoas – agora é a realidade em muitos países. Pessoas de todo o mundo terão de se adaptar e inventar novos estilos de vida no que é o evento mais desconcertante desde a Segunda Guerra Mundial.

NOS PRÓXIMOS MESES, A COVID REFERENCE apresentará atualizações regulares e narrará os dados científicos o mais coerente possível.