

ARTÍCULO DE REVISIÓN

DOI: <http://dx.doi.org/10.14482/sun.36.1.616.211>

Infeción por SARS-CoV-2 y enfermedad COVID-19: revisión literaria

SARS-CoV-2 infection and COVID-19 disease: a literary review

EMILIO ABUABARA-FRANCO¹, JOSÉ BOHÓRQUEZ-RIVERO²,
JOSÉ RESTOM-ARRIETA², ISABELLA UPARELLA-GULFO²,
JOSÉ SÁENZ-LÓPEZ², JOSÉ RESTOM-TINOCO³

¹ Médico. Residente de tercer año de Medicina Interna. Departamento de Medicina Interna Universidad del Sinú Seccional Cartagena. Cartagena de Indias (Colombia). <https://orcid.org/0000-0001-5098-6574>

² Estudiante de quinto año de Medicina. Escuela de Medicina Universidad del Sinú Seccional Cartagena. Cartagena de Indias (Colombia). <https://orcid.org/0000-0002-9064-1068> - <https://orcid.org/0000-0002-2916-8232> - <https://orcid.org/0000-0003-2940-5362> - <https://orcid.org/0000-0002-0987-6741>

³ Médico. Universidad del Norte. Barranquilla (Colombia). <https://orcid.org/0000-0002-0799-3522>

Correspondencia: José de Jesús Bohórquez Rivero. Universidad del Sinú Seccional Cartagena. Teléfono:(+57) 3104432469. josejbohorquez@gmail.com

■ RESUMEN

El SARS-CoV-2 es el patógeno causante de una enfermedad altamente contagiosa y potencialmente mortal denominada COVID-19. Dicha patología se ha extendido rápidamente a nivel mundial, constituyendo un importante problema de salud pública. La infección por SARS-CoV-2 afecta principalmente al sistema respiratorio, pero también puede existir el compromiso de otros órganos. En población susceptible la enfermedad puede cursar con manifestaciones clínicas graves, aumentando la tasa de complicaciones y tornando sombrío el pronóstico de estos individuos. Actualmente, el tratamiento es sintomático, dado que no se cuenta con fármacos específicos que tengan evidencia sólida para combatir la infección por SARS-CoV-2. Es por ello que la piedra angular para evitar la propagación del nuevo coronavirus es la prevención. Esta revisión narrativa se realiza partiendo de la evidencia científica disponible en las diferentes bases datos, y de esta manera, además de instruir al público en los aspectos claves de esta entidad, despertará el interés por dilucidar los mecanismos y particularidades de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19.

Palabras clave: pandemias, SARS-CoV-2, COVID-19, infección por coronavirus, betacoronavirus, neumonía viral, insuficiencia respiratoria, síndrome de dificultad respiratoria aguda (Fuente DeCS).

■ ABSTRACT

SARS-CoV-2 is the pathogen that causes a highly contagious and life-threatening disease, called COVID-19. This pathology has quickly spread worldwide posing a major public health problem. SARS-CoV-2 infection mainly affects the respiratory system, but it could also impact other organs. In susceptible population, the disease can occur with severe clinical manifestations, increasing the rate of complications and making the prognosis of these individuals difficult. Currently, treatment is symptomatic since there are no specific drugs that have concrete evidence to combat SARS-CoV-2 infection. Therefore, prevention is the cornerstone to stop the spread of the new coronavirus. This narrative is developed based on the scientific evidence available in different databases. In addition to informing the public on the key aspects of this pandemic, it will awaken interest in elucidating the mechanisms and particularities of SARS-CoV-2 infection.

Keywords: pandemics, SARS-CoV-2, COVID-19, coronavirus infections, betacoronavirus, viral pneumonia, respiratory insufficiency, acute respiratory distress syndrome (MeSH Source).

INTRODUCCIÓN

Los coronavirus son una gran familia de virus de ARN monocatenario, capaces de infectar a animales y humanos. Afectan principalmente el sistema respiratorio, pero también pueden afectar otros órganos. Los brotes previos por coronavirus humanos incluyen el síndrome respiratorio agudo severo (SARS) y el síndrome respiratorio del Medio Oriente (MERS) que han sido previamente estudiados y representaron un problema de salud pública (1,2). La nueva enfermedad por coronavirus (COVID-19), causada por el *Betacoronavirus* emergente SARS-CoV-2, que inició en diciembre de 2019 en Wuhan (China), se ha propagado rápidamente y ha afectado a más de 1 000 000 de personas, en más de 200 países; cuenta con cifras de mortalidad alarmantes y constituye una emergencia sanitaria de interés mundial (3,4).

HISTORIA DE LOS CORONAVIRUS

Los coronavirus pertenecen al orden de los *Nidovirales*, familia *Coronaviridae*, subfamilia *Coronavirinae*; existen desde la prehistoria como uno de los causantes del resfriado común (5,6,7). Esta subfamilia consta de cuatro géneros: *Alphacoronavirus*, *Betacoronavirus*, *Gammacoronavirus* y *Deltacoronavirus* (6). Estos virus poseen un genoma de ARN en sentido positivo monocatenario (5,6,8). Los coronavirus no se limitan a infectar a los humanos, también son causantes de un gran número de infecciones de otros vertebrados, como aves, conejos, reptiles, ratones, gatos, perros, cerdos, monos, murciélagos y camellos (8,9).

Hasta 2019 se conocían 6 coronavirus causantes de enfermedades respiratorias en humanos, de los cuales 4 (229E, OC43, NL63, HKU1) afectan el tracto respiratorio superior (5). Con la aparición del SARS y del MERS se descubrió que los coronavirus también podían causar infección de vías respiratorias bajas (5,7,9). Entre 2002 y 2003, en la provincia de Guangdong, al sur de China, surgió el SARS-CoV, y se consideró al murciélago como huésped probable. La infección por este virus cursa con síntomas tales como fiebre, tos, disnea y síntomas gastrointestinales; se extendió a más de 24 países, ocasionando aproximadamente 8098 infectados y 774 muertes (5,7,10). Posteriormente, en 2012 en Arabia Saudita se identificó en el esputo de un hombre que falleció por insuficiencia respiratoria, un *betacoronavirus* altamente patógeno actualmente conocido como MERS-CoV (7). Dicho virus es de transmisión zoonótica y su presunto huésped natural es el murciélago, aunque se señala al camello dromedario como huésped intermediario (7,9). Tanto el

SARS-CoV como el MERS-CoV demostraron tener una mortalidad alarmante, de aproximadamente 10 y 36 %, respectivamente (7).

En diciembre de 2019, pacientes con neumonía de etiología desconocida fueron ingresados a un hospital en Wuhan, en la provincia de Hubei, China (5,11,12). Estos casos fueron informados al Centro de Control de Enfermedades de China, y se relacionaron estrechamente con visita al mercado de mariscos de Huanan alertando una posible zoonosis (5,9). Entre el 31 de diciembre y el 3 de enero de 2020 se reportaron a la Organización Mundial de la Salud (OMS) 44 pacientes de este tipo (11). El 7 de enero del año en curso se aisló la secuencia del genoma viral y el 12 del mismo mes la OMS lo nombró temporalmente como nuevo coronavirus 2019 (2019-nCoV) (12,13). La OMS declaró la infección por 2019-nCoV como una emergencia de salud pública de interés global el 30 de enero. El 11 de febrero la OMS le acuñó el nombre de enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) y el Grupo de Estudio de Coronavirus (CSG) del Comité Internacional denominó el virus como SARS-CoV-2 (12).

En un estudio realizado por Lu et al. y publicado en *The Lancet* se evaluaron los genomas completos y parciales de 9 pacientes, entre los cuales 8 estaban implicados en el brote y habían visitado el mercado de Huanan. Evidenciaron que todas las muestras obtenidas de los nueve pacientes fueron extremadamente similares, y se observó un 99,98 % de identidad de secuencia. Se comparó la secuencia del virus con la de otros coronavirus y se demostró que el SARS-CoV-2 tenía una similitud del 80 % con dos coronavirus similares al síndrome respiratorio agudo del murciélago (bat-SL-CoVZC45 y bat-SL-CoVZXC21), por lo que se señaló al murciélago como posible reservorio y como intermediario del pangolin malayo (3,8). Se trata de un *Betacoronavirus* del subgénero *Sarbecovirus* que presentó una similitud con el SARS-CoV y el MERS-CoV del 79 y 50 %, respectivamente (8).

EPIDEMIOLOGÍA

Actualmente se conoce que el SARS-CoV-2 ha infectado a más de 1 411 000 personas a nivel mundial, en más de 200 países; los más afectados son Estados Unidos, España, Italia y Alemania. El número de casos permanece en ascenso, situación que amenaza la capacidad de respuesta por parte de los sistemas de salud para controlar esta pandemia. Desde que se notificó el primer caso de neumonía atípica, en diciembre de 2019, hasta el 7 de abril de 2020, fecha en la que se escribió

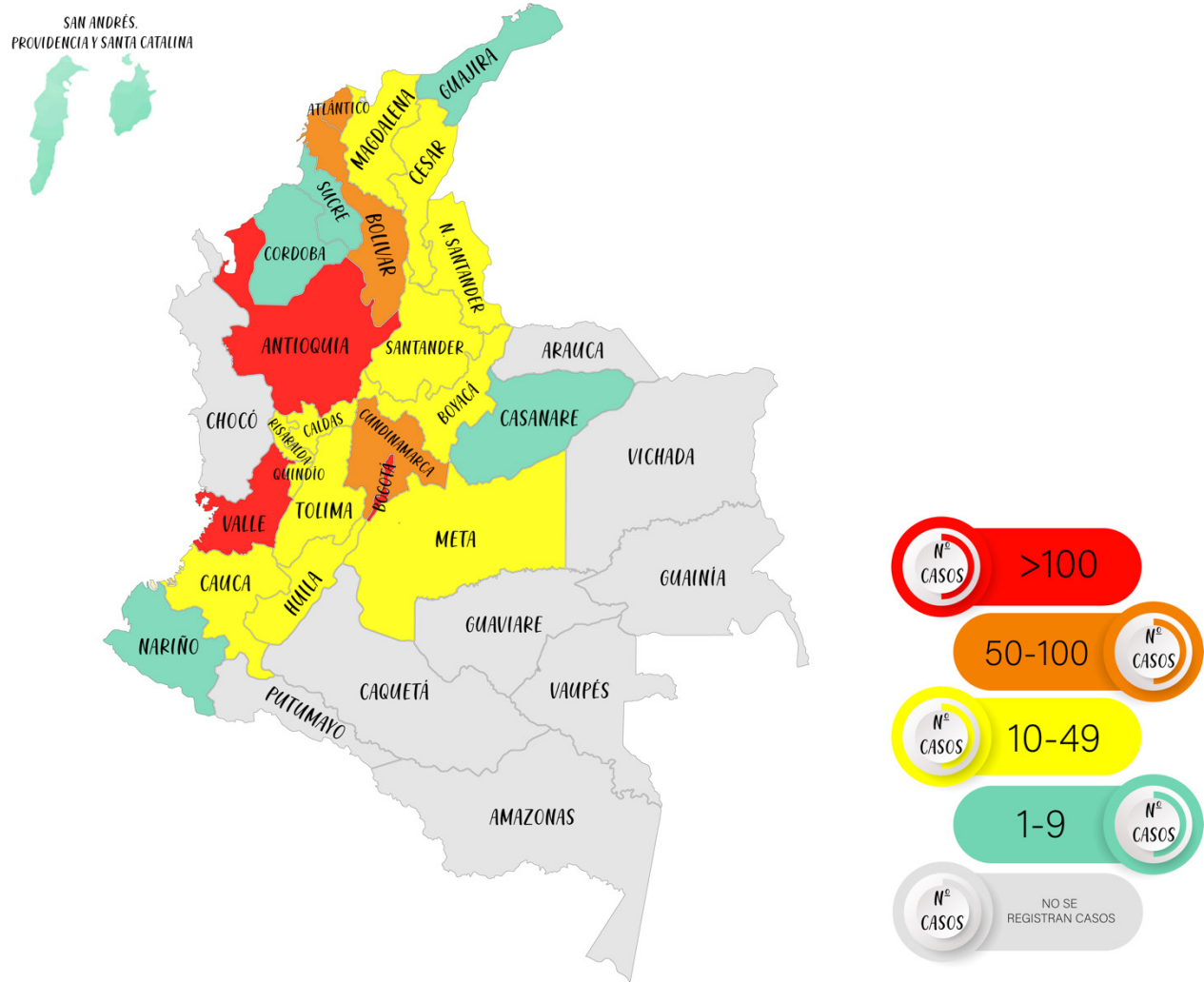
el presente artículo, se conocen 1 029 540 casos activos, 47 885 casos críticos y se atribuyen 81 049 muertes aproximadamente por infección por SARS-CoV-2 (4).

Según la OMS, en las personas con COVID-19 la aparición de los signos y síntomas se presentan de 5 - 6 días después de adquirir la infección, y enfatiza en que el periodo de incubación puede variar de 1 - 14 días. Los pacientes pueden encontrarse asintomáticos o presentar manifestaciones clínicas que van de leves a moderadas (80 %), severas (13.8 %) y críticas (6.1 %), pudiendo llegar a la muerte (14).

La tasa de letalidad varía de acuerdo con el número de personas infectadas y las muertes producidas en la zona geográfica a la cual pertenecen, en un periodo determinado (4,15). Los reportes originales de China del mes de febrero del presente año notificaron una tasa de letalidad del 2.3 % (3,14). Teniendo en cuenta los reportes de países altamente afectados hasta el 7 de abril de 2020, se evidencia una tasa de letalidad aproximada de: Estados Unidos (3,1 %), Italia (12,6 %), Alemania (1,8 %), China (4 %), España (9,8 %), Francia (9,4 %) (3,4).

La edad tiene un impacto importante en la tasa de letalidad. En personas menores de 50 años la tasa de letalidad es menor al 1 %; entre los 50 - 59 años es de 1.3 %; en mayores de 60 años es del 3.6 %; en mayores de 70 años de un 8 %, y alcanza un 15 % aproximadamente en pacientes mayores de 80 años. De igual forma, las comorbilidades de cada individuo también impactan en la letalidad (3,16).

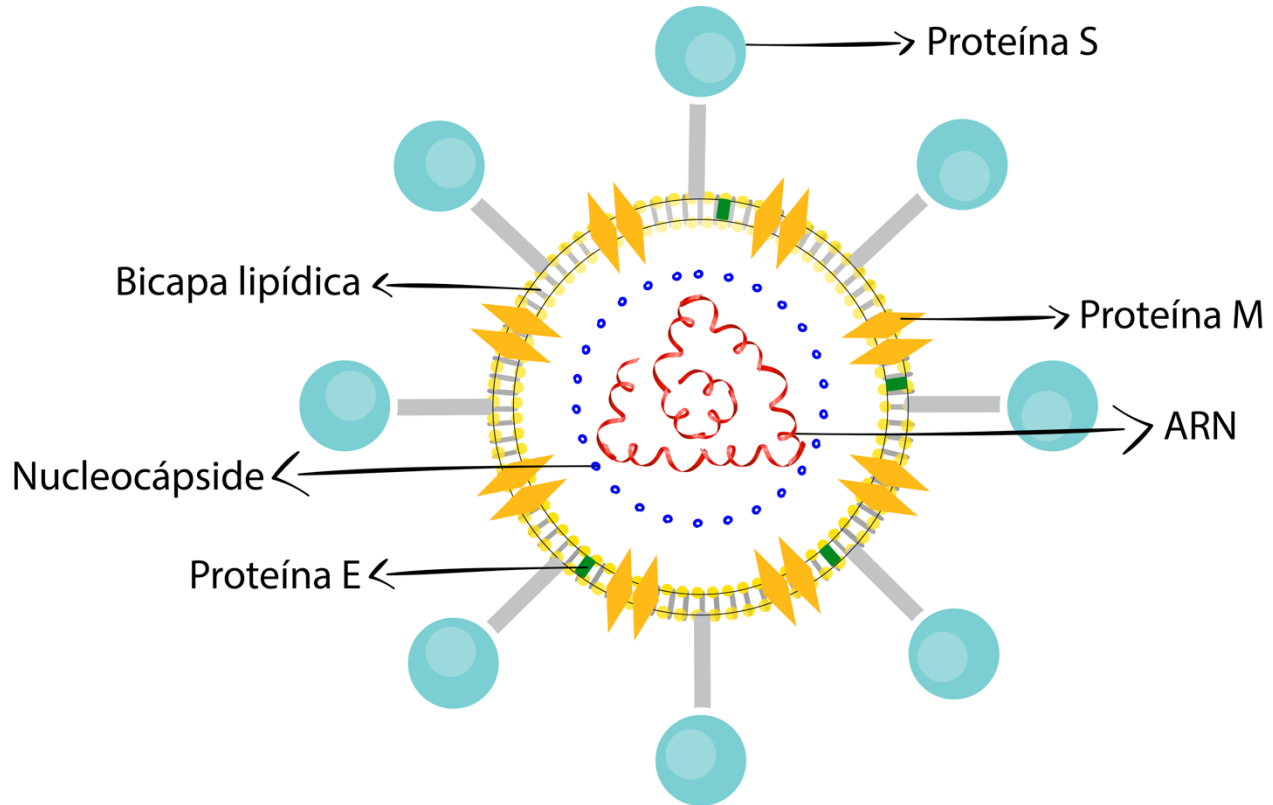
En Colombia, según los datos del Ministerio de Salud y Protección Social, hasta el 7 de abril del presente año se encuentran 1579 casos confirmados, con 46 muertes y 88 recuperados (17). Los departamentos que muestran casos confirmados son: San Andrés y Providencia (2), La Guajira (1), Atlántico (52), Bolívar (56), Sucre (1), Córdoba (3), Antioquia (183), Cundinamarca (53), Caldas (16), Risaralda (36), Quindío (23), Tolima (15), Valle del Cauca (210), Cauca (13), Nariño (6), Huila (34), Magdalena (12), Cesar (16), Norte de Santander (25), Santander (14), Boyacá (13), Casanare (2), Bogotá (779) y Meta (14) (figura 1) (17).



Fuente: tomado y Ajustado del Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia (17).

Figura 1. Número de casos confirmados hasta el 7 de abril de 2020

PATOGÉNESIS DE LA INFECCIÓN POR SARS-CoV-2



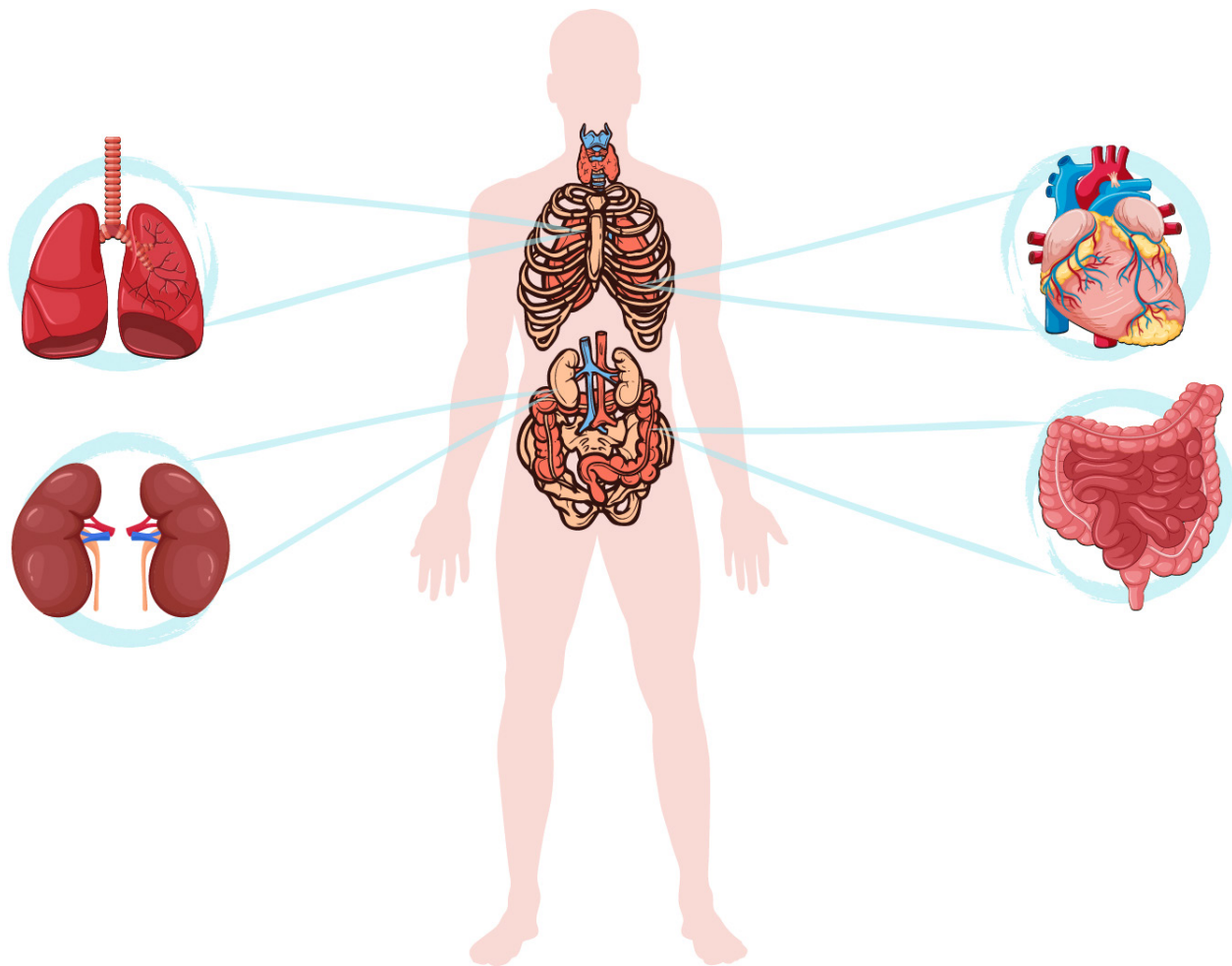
Fuente: elaboración con base Mil. Med. Res. 2020; 7(11):1-10 (12).

Figura 2. Estructura del SARS-CoV-2

Organización genómica y estructural del SARS-CoV-2

El SARS-CoV-2 es un virus de ARN monocatenario en sentido positivo, envuelto, que hace parte del género *Betacoronavirus* (12,18, 19, 20). El genoma del SARS-CoV-2 es parecido al de otros coronavirus humanos, como SARS-CoV y MERS-CoV, y contiene entre 6 y 14 de marcos de lectura abiertos (ORF) (20,21). Los primeros ORF (ORF1a/b), que representan aproximadamente 2/3 del ARN viral, se traducen en dos grandes poliproteínas (pp1a y pp1ab), y codifican 16 proteínas no estructurales (nsp1-nsp16), las cuales se reorganizan a nivel del retículo endoplásmico rugoso (RER) en vesículas de doble membrana donde se produce la replicación viral y la transcripción

(12,21,22). Los otros ORF del SARS-CoV-2, que se ubican en el 1/3 restante del genoma, codifican 4 proteínas estructurales: la proteína en espiga (S) (180–220 kDa), la proteína de la membrana (M) (25–35 kDa), la proteína de la envoltura (E) (10–12 kDa) y la proteína de la nucleocápside (N), que juegan un papel importante para la entrada de viriones infecciosos en las células del huésped (12,18,23), así como otras proteínas accesorias que no participan en la replicación viral, pero se cree que interfieren con la respuesta inmune innata del huésped (figura 2) (12,21).

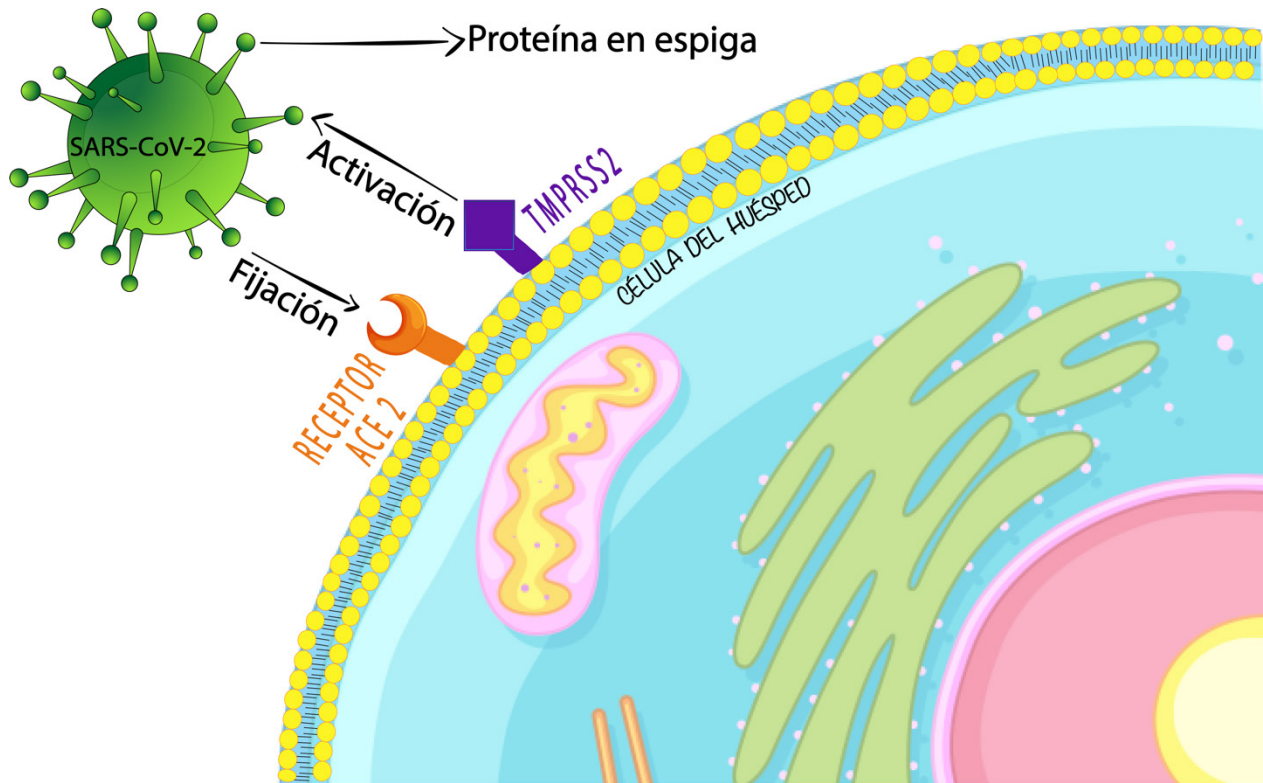


Fuente: Elaboración propia.

Figura 3. Principales tejidos donde se expresa el receptor ACE-2

Ciclo de replicación

La proteína en espiga está conformada por dos regiones: la región S1, de un solo polipéptido, que contiene el dominio de unión a receptor, y la región S2, compuesta de polipéptidos preservados asociados a la envoltura. El dominio de unión a receptor de la región S1 es el responsable del contacto directo con el receptor humano (20,22,23). El primer paso de la infección viral es la unión al receptor expresado por las células del huésped, seguido de la fusión con la membrana celular (1). El SARS-CoV-2 utiliza al receptor ACE-2 para su entrada en la célula del huésped y se une con una afinidad 10-20 veces mayor que el SARS-CoV (12,19,23). Dicho receptor se expresa altamente en múltiples tejidos corporales, entre ellos el tejido pulmonar, gastrointestinal, renal y cardiaco (figura 3) (18,21,24). La proteasa serina celular TMPRSS2 también es utilizada por el SARS-CoV-2 para el cebado de la proteína S, con el fin de asegurar la fusión de la membrana viral con la membrana de la célula huésped (22,18,25,26). Se espera que al unirse al receptor ACE-2 se desencadene una serie de cambios conformacionales en la proteína S, los cuales permiten que sea escindida por la proteasa TMPRSS2 (figura 4). La liberación de los fragmentos de la proteína S son depositados en el sobrenadante celular, inhibiendo así los anticuerpos neutralizantes producidos en respuesta al virus (18,26,27). Se presume que el SARS-CoV-2, además de la unión a su receptor de membrana, la proteína S también puede unirse a otros factores de fijación en la superficie celular, como glucoproteínas y gangliósidos que contienen ácidos siálicos. Los ácidos siálicos unidos a las glucoproteínas y los gangliósidos son utilizados por otros coronavirus humanos como receptores y/o factores de unión para la entrada celular (18,28).



Fuente: Adaptado de J. Microbiol. Immunol. Infect. 2020 (27).

Figura 4. La proteína S del SARS-CoV-2 utiliza el receptor ACE-2 para su entrada en la célula del huésped y la proteasa celular TMPRSS2 para su activación

Posterior a la entrada del virus en las células del huésped, este es transportado por medio de endosomas tempranos y tardíos; la proteína S en la superficie del virión es escindida aún más por proteasas endosomales del hospedero, como la catepsina L, que se activa tras la acidificación del endosoma. Este escote induce un cambio conformacional en la proteína S que permite la fusión de la envoltura viral y la membrana fosfolipídica de los endosomas, lo cual resulta en la liberación del genoma viral en el citosol de la célula (18,29).

Entonces comienza el proceso de replicación-transcripción; el ARN descubierto traduce dos poliproteínas (pp1a y pp1ab), que codifican proteínas no estructurales, y forman el complejo replicación-transcripción (RTC) en vesículas de doble membrana. La ARN polimerasa sintetiza una

serie de ARNm subgenómicos por transcripción discontinua, que finalmente codifican proteínas estructurales y accesorias (12). Las proteínas virales se ensamblan en el retículo endoplásmico y el ARN genómico viral se empaqueta en la nucleocápside, luego se mueven al aparato de Golgi durante la etapa de gemación para formar viriones maduros. Posterior al proceso de ensamblaje, las partículas virales recién formadas son transportadas a la superficie celular a través de vesículas y se liberan por exocitosis (18,30).

Respuesta inmune del huésped y tormenta de citoquinas

Mientras el virus ingresa en las células del huésped, los péptidos antigénicos serán presentados a los linfocitos T citotóxicos por medio de las moléculas que hacen parte del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) (21,31). Posteriormente, la presentación antigénica estimula la respuesta humoral y celular del cuerpo, que está mediada por células B y T específicas para partículas virales (21). Esto se traduce en la activación de los receptores tipo Toll (TLR) 7 y 9, y la expresión de citoquinas producidas por células T y células B como IL-1, IL-6, IL-8 y TNF- α (32, 33).

Se han evidenciado niveles significativamente altos de citoquinas y quimiocinas en la sangre de pacientes con COVID-19. Algunos de los casos graves han mostrado niveles altos de citocinas proinflamatorias (IL2, IL7, IL10, GCSE, IP10, MCP1, MIP1 α y TNF α , TGF β , IFN γ , NF-k β , entre otras) y quimiocinas (CCL2, CCL3, CCL5, CXCL8, CXCL9, CXCL10, entre otras) (1,24). Es por ello que se presume que una explicación para el deterioro progresivo y grave de la infección por SARS-CoV-2 viene dada por el síndrome de liberación de citoquinas o “tormenta de citoquinas”, que no es más que la producción descontrolada de citoquinas proinflamatorias y células inmunitarias que conlleva al síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), lesión potencialmente fatal en los potenciales órganos blanco del SARS-CoV-2 y posteriormente falla multiorgánica (23,32).

El análisis de los primeros 99 casos confirmados de infección por CoV-CoV-2 mostró que la tormenta de citoquinas ocurrió en el grupo de pacientes con COVID-19 grave; de ellos, un subgrupo (17 %) tenía SDRA, entre los cuales el 11 % se deterioraron en un corto período de tiempo y murieron por falla multiorgánica. Además, el número de células T totales, células T CD4+ y CD8+ se encontraron disminuidas en pacientes con infección por SARS-CoV-2, y las células T supervivientes se encontraron agotadas funcionalmente. Estos hallazgos sugieren la alteración o disminución de la función inmune en los pacientes infectados por SARS-CoV-2 que cursaban con SDRA; esta

condición de disfunción inmunitaria e infección empeora aún más la insuficiencia respiratoria y oscurece el pronóstico de estos pacientes (23).

Factores que afectan la patogenia del virus

Entre los factores que afectan la patogenia del virus se encuentran las enfermedades subyacentes de cada individuo; tales como enfermedad cardiovascular y cerebrovascular, diabetes mellitus, asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). También se han observado alteraciones severas en pacientes con función inmunológica deteriorada o inmunodeficientes, activación de la coagulación, injuria miocárdica, renal y hepática e infección bacteriana secundaria. Estos factores hacen que la infección no solo se circunscriba al sistema respiratorio, sino que también involucre a otros órganos, generando mayores complicaciones y peores desenlaces para los individuos (23,27). Probablemente esto sea producido por la incapacidad de estos individuos para desarrollar una respuesta humoral efectiva, lo cual ocasiona una respuesta mucho más lenta, que se prolonga en el tiempo, y resulta en un mayor daño tisular (24).

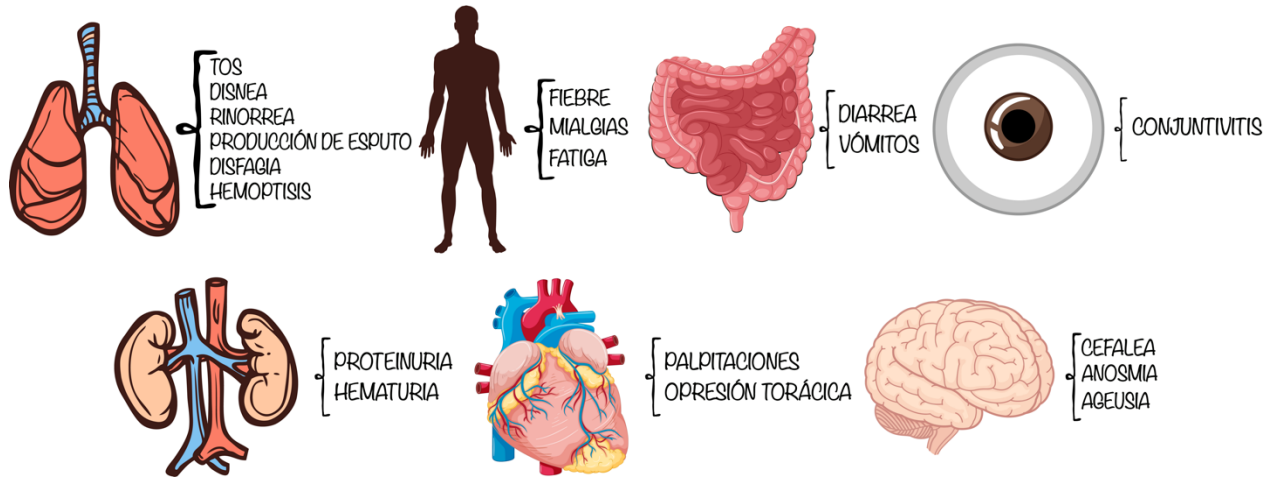
HALLAZGOS CLÍNICOS

Las manifestaciones clínicas de los pacientes con COVID-19 pueden variar, los individuos pueden encontrarse asintomáticos o tener síntomas tanto sutiles como graves (2,34).

El cuadro clínico puede cursar con síntomas como fiebre, tos seca, mialgias, fatiga, anosmia y ageusia (2,22,24,35). Se han reportado manifestaciones infrecuentes como rinorrea, producción de esputo, odinofagia, cefalea, mareos, hemoptisis (1,2,36), e incluso se ha documentado conjuntivitis en algunos pacientes (34,37). Como se observa, el SARS-CoV-2 tiene mayor tropismo por el sistema respiratorio; sin embargo, también se han evidenciado síntomas gastrointestinales como náuseas, vómitos y diarrea (12,19). De todas las manifestaciones clínicas antes mencionadas, la fiebre y la tos fueron las más predominantes, aunque en algunos casos la enfermedad no cursa con fiebre (26) (figura 5).

El compromiso de los sistemas cardiovascular y renal por SARS-CoV-2 puede manifestarse clínicamente en forma de palpitations y/o opresión torácica y hematuria y/o proteinuria, respectivamente; estos hallazgos se asocian a enfermedad grave (38,39,40,41). Además, se han asociado otras formas de manifestación grave como: disnea y/o hipoxemia (35,23), SDRA (1,2,34), shock

(34), acidosis metabólica, disfunción orgánica múltiple, disfunción en la coagulación (12), infecciones secundarias (2), lesión cardíaca aguda (1,2), lesión renal aguda (12,20,34), lesión pulmonar aguda (34) y daño neurológico (19).



Fuente: Elaboración propia.

Figura 5. Manifestaciones clínicas de la infección por SARS-CoV-2

DIAGNÓSTICO

A causa de la actual pandemia se ha puesto de manifiesto la necesidad de contar con un método disponible, preciso y rápido para identificar el gran volumen de pacientes infectados y portadores asintomáticos, con el fin de prevenir la transmisión del virus y asegurar un tratamiento oportuno (42,43).

Dentro del gabinete de exámenes disponibles hasta la fecha para el diagnóstico de la infección por SARS-CoV-2 se encuentran:

Reacción en cadena de la polimerasa de transcripción inversa en tiempo real (RT-PCR)

Esta prueba se ha utilizado de forma rutinaria para la detección del virus y se ha convertido en el método GOLD estándar para su diagnóstico, cuenta una sensibilidad de 88,66 % y una especi-

ficidad del 90,63 % (42,44). Entre sus desventajas está el tiempo del resultado, debido a que el SARS-CoV-2 tarda al menos dos horas en causar el efecto citopático en líneas celulares seleccionadas; además el aislamiento del virus requiere instalaciones de nivel 3 de bioseguridad, las cuales no están disponibles en la mayoría de las instituciones de salud (42,45). Otra de sus limitantes es que no se puede determinar la severidad de la enfermedad a través de la prueba, se hace difícil el suministro de reactivos por parte de los laboratorios (46) y las muestras recolectadas deben mantenerse a temperatura refrigerada por hasta 72 horas, o congeladas a -70°C o menos (43).

La RT-PCR detecta tres genes del genoma viral incluidos RdRP, E y N. La expresión positiva de los tres genes, o el gen RdRP acompañado de cualquiera de los otros dos genes E y N, indican presencia activa del SARS-CoV-2 en sangre (47).

La recolección ideal de la muestra para la realización de esta prueba se debe realizar mediante las secreciones broncoalveolares del individuo infectado (44), por lo que se hace necesaria su obtención por medio del lavado broncoalveolar. Sin embargo, es de aclarar que este método se emplea principalmente en pacientes críticos que están sometidos a ventilación mecánica. Otra de las técnicas es mediante recolección de esputo, pero la tos de muchos pacientes con COVID-19 no es productiva, lo cual limita su uso. El hisopado nasofaríngeo corresponde al método más usado para la toma de la muestra; aunque ocasionalmente puede causar falsos negativos, debido a que a nivel faríngeo hay menos carga viral que a nivel pulmonar. Se concluye que la mejor técnica, pero la menos usada para la toma de muestra, es el lavado broncoalveolar (48,49).

Pruebas serológicas

Jiangsu Medomics Medical Technologies, ubicado en Nanjing (China), confeccionó y fabricó el kit de prueba combinada rápida de anticuerpos específicos IgG-IgM para SARS-CoV-2. Dicha prueba corresponde a una buena opción para un diagnóstico rápido y simple; cuenta con una sensibilidad del 88,66 % y una especificidad del 90,63 % (42). Su toma de muestra es más accesible en comparación con las pruebas moleculares, ya que esta se puede tomar mediante sangre de punción digital, suero y plasma de sangre venosa, por lo que realiza una determinación rápida de la presencia o ausencia tanto de anti-SARS-CoV-2-IgM como de anti-SARS-CoV-2-IgG (42).

La interpretación clínica de las pruebas diagnósticas anteriormente mencionadas se puede observar en la figura 6.

SIGNIFICADO CLÍNICO	RESULTADO		
	PCR	IgM	IgG
NEGATIVO	➔ (-)	(-)	(-)
PERÍODO DE VENTANA	➔ (+)	(-)	(-)
ESTADIO TEMPRANO DE LA INFECCIÓN	➔ (+)	(+)	(-)
FASE ACTIVA DE LA INFECCIÓN	➔ (+)	(+)	(+)
FASE FINAL DE LA INFECCIÓN	➔ (+)	(-)	(+)
ESTUDIO TEMPRANO CON FALSO NEGATIVO. PCR CONFIRMACIÓN	➔ (-)	(+)	(-)
INFECCIÓN PASADA Y CURADA	➔ (-)	(-)	(+)
ENFERMEDAD EN EVOLUCIÓN PCR DE CONFIRMACIÓN CURACIÓN	➔ (-)	(+)	(+)

Fuente: Tomado y Ajustado del Grupo de Patología Infecciosa de la AEPap (50).

Figura 6. Significado clínico de la PCR y las pruebas serológicas para infección por SARS-CoV-2

Tomografía axial computarizada (TAC)

La TAC de tórax es un estudio imagenológico rápido y práctico a la hora de evaluar pacientes con sospecha diagnóstica de COVID-19 (44), además cuenta con una sensibilidad del 98 % (34,46). La TAC tiene la capacidad de detectar falsos negativos por PCR y pacientes asintomáticos con inicio de cambio pulmonares (34). A través de su uso se puede monitorear la progresión de la enfermedad y evaluar la respuesta terapéutica (51). Los cambios son principalmente bilaterales y los patrones tomográficos más frecuentes son: patrón de vidrio esmerilado, consolidaciones, patrones reticulares y broncograma aéreo (52). El patrón vidrio esmerilado, acompañado o no de consolidacio-

nes, constituye el hallazgo más frecuente en la infección por SARS-CoV-2 (44,51). A medida que la enfermedad progresa aumentan las lesiones, especialmente la consolidación y la imagen cambia de neumonía lobular hasta llegar al SDRA (44,53). Las indicaciones iniciales de este examen son: enfermedad severa, sospecha de neumonía con RX normal y esclarecer diagnósticos diferenciales. Las indicaciones de TAC control son: evolución no esperada, detectar complicaciones y cambios en la conducta terapéutica o quirúrgica (54).

Tomografía computarizada por emisión de positrones (PET/TC)

La PET/TC (modalidad 18F-FDG) identifica las lesiones por COVID-19, pero debido a la alta radiación que esta genera no se puede usar de manera rutinaria en un entorno de emergencia y generalmente no se recomienda para enfermedades infecciosas. Es útil en estadios tempranos de la enfermedad, cuando no se evidencian cambios radiológicos en los demás exámenes (55).

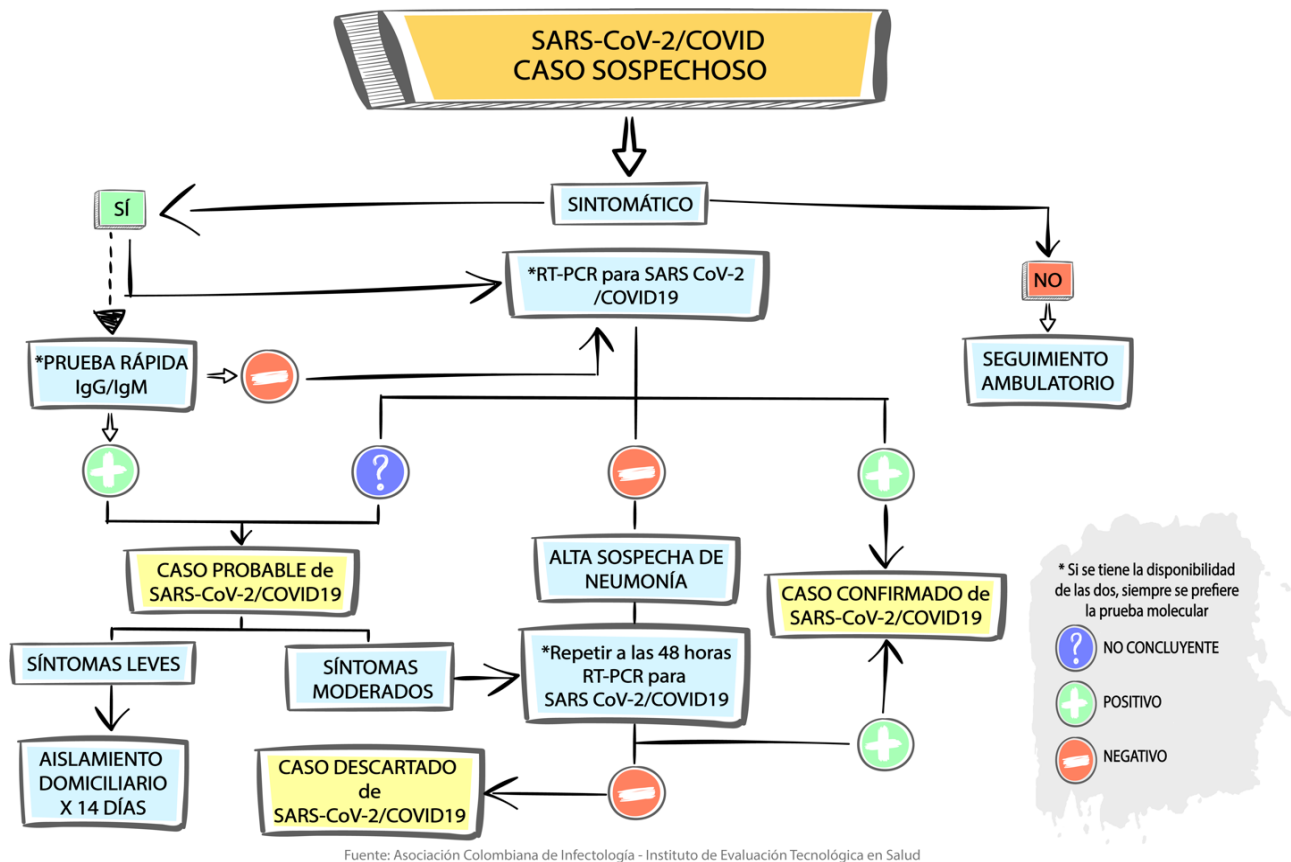
Exámenes complementarios

El hemograma hace parte del gabinete de exámenes básicos para el diagnóstico del COVID-19, en el que se puede encontrar linfopenia y trombocitopenia (48,34). De igual forma se pueden encontrar valores elevados de dímero-D, lactato deshidrogenasa (LDH), tiempo de protrombina (TP), troponinas, ALT/AST, y la creatinfosfoquinasa (CPK) (56,57,58,59). La medición de los reactantes de fase aguda también hace parte de los exámenes básicos complementarios. Se ha evidenciado en la mayoría de los casos un aumento marcado de la proteína C reactiva (PCR) y de la velocidad de sedimentación globular (VSG), con procalcitonina en valores normales; se debe asociar coinfección bacteriana en caso de tener este último parámetro alterado. Todos los hallazgos anteriormente mencionados se han asociado a enfermedad grave y desenlaces fatales (34,60). Se debe tener en cuenta que el mejoramiento de estos parámetros se relacionan con una disminución de la carga viral en el paciente infectado (47,61).

Abordaje diagnóstico

Para el abordaje diagnóstico de los pacientes con COVID-19, la Asociación Colombiana de Infectología propone iniciar desde la definición de caso sospechoso, de acuerdo con la presencia o ausencia de síntomas. Para pacientes sintomáticos esta definición incluye la presencia de 2 o más síntomas respiratorios (tos, disnea, odinofagia, fatiga y adinamia) con o sin presencia de fiebre

($\geq 38^{\circ}\text{C}$); asociado a contacto estrecho con personas que tengan sospecha o confirmación de infección por SARS-CoV-2. La presencia de imágenes pulmonares con patrón en vidrio esmerilado periférico y/o consolidaciones bilaterales; o la evidencia de persistencia y/o empeoramiento de sintomatología respiratoria después del día 8 de haber iniciado la enfermedad, se consideran componentes para definir caso sospechoso. En pacientes asintomáticos, el contacto estrecho con un caso confirmado en los últimos 14 días es el criterio tenido en cuenta. Seguir el flujograma para definir de acuerdo con esto y la disponibilidad, la realización de prueba rápida o RT-PCR, es esencial para definir caso confirmado (figura 7) (62).



Fuente: Tomado y Ajustado de Infectio. 2020; 24(3):1-102 (62).

Figura 7. Flujograma diagnóstico de la infección por SARS CoV-2/ COVID 19

TRATAMIENTO

En vista del exhaustivo recambio de información respecto a la pandemia COVID-19, las recomendaciones brindadas a continuación son una ventana hacia el amplio mar de conocimiento al que se estará expuesto en los meses venideros.

El uso de hidroxiclороquina es muy debatido, y se deben tener en cuenta múltiples consideraciones; tal vez es uno de los medicamentos en los que más se ha enfatizado durante la pandemia y en el que aún se tiene expectativas con base a los resultados de los estudios en curso. Gautret et al. en 2020 expuso en *International Journal of Antimicrobial Agents* un ensayo clínico con una muestra de tan solo 36 pacientes, donde evidenció que la hidroxiclороquina a dosis de 200 mg repartida en 3 tomas diarias durante diez días lograba aclaramiento viral en un 70 % contra el 12.6 % que se alcanzó en los pacientes del brazo asignado a recibir placebo, con una clara diferencia significativa entre estos (63). Por otra parte, datos contradictorios se han evidenciado en otros ensayos clínicos, como lo observado en China en 30 pacientes, donde no se encontraron diferencias significativas entre el grupo asignado a recibir hidroxiclороquina y el grupo control; cabe resaltar que en este estudio se administró durante 5 días la hidroxiclороquina, lo cual es la mitad de tiempo administrado en el estudio de Gautret et al. Asociado a lo anterior, no son despreciables los distintos eventos adversos relacionados con los antipalúdicos y las alteraciones electrocardiográficas documentadas en su uso asociado a azitromicina, por lo que las distintas sociedades se han pronunciado sobre el uso de estos de manera indiscriminada. A pesar de lo anteriormente dicho, es un fármaco que continúa generando esperanza en el tratamiento de esta entidad, sobre todo en lo demostrado para evitar la progresión de la patología (62,64).

En vista del desabastecimiento de hidroxiclороquina en Colombia, se ha intentado reemplazar por cloroquina fosfato; en esta revisión se considera como una alternativa viable, a pesar de que se ha demostrado una superior eficacia *in vitro* con hidroxiclороquina, basados en una revisión sistemática publicada en *Journal of Critical Care* en 2020, donde se incluyeron 23 ensayos clínicos y se consideró como una alternativa razonable (65).

Por otra parte, los antivirales usados en el tratamiento contra el virus de inmunodeficiencia humana como la combinación de inhibidores de proteasa lopinavir y ritonavir, han sido objeto de estudio en los pacientes con COVID19, sin demostrar resultados concretos en diferencias estadís-

ticas respecto a mortalidad, no siendo así con tiempo de estancia hospitalaria, donde se considera que pudiese tener una utilidad en la disminución de esta (66). Los inhibidores de neuraminidasa como el Oseltamivir no son recomendados, dado que no tienen actividad contra el SARS-CoV-2 (62). De igual forma, se encuentran en curso múltiples ensayos clínicos que evalúan la utilidad del Remdesivir en el tratamiento de esta patología, y han arrojado resultados alentadores; sin embargo, se debe esperar a su culminación, para dimensionar su utilidad en dicha patología (67).

Otra de las terapias consideradas actualmente es el tocilizumab, un anticuerpo monoclonal dirigido contra el receptor de interleucina 6 (IL-6) utilizado ampliamente en el ámbito reumatológico. Se inició su estudio considerando la tormenta de citoquinas evidenciada en la patogénesis con COVID-19, la cual involucra un aumento en niveles de IL-6. Por lo anterior se realizó un estudio con 21 pacientes que cumplían con criterios de severidad recolectados durante 10 días en 2 centros de salud de China y se les administró una dosis de 400 mg de tocilizumab, evidenciando mejoría clínica y paraclínica, observando disminución de la PCR y descenso de leucocitos, además con menor requerimiento de oxígeno en el 75% de los pacientes, esto da cabida para suponer que si esta tendencia se mantiene en próximos estudios desarrollados con una mayor muestra, podrá establecerse como uno de los pilares terapéuticos (68).

Los corticoides son fármacos de uso controversial en el contexto de infección por coronavirus, se viene estudiando su papel en esta entidad con base en la evidencia publicada en *Journal of Clinical Virology* en 2004, en un estudio de 17 pacientes donde se observó disminución en la concentración plasmática de RNA viral posterior al uso de hidrocortisona (69). Por otra parte, a inicios de 2020 se publicó un consenso que no apoya uso de corticoides en la patología respiratoria inducida por SARS CoV-2. Aun teniendo en cuenta lo anterior, se publicó en *JAMA* un estudio retrospectivo con 201 pacientes, en el cual se describieron características de una población en China y se observó una disminución del 62% en términos de mortalidad en los pacientes en los que se usó metilprednisolona, demostrando que el uso de corticoides aún es controversial y debe ser empleado de manera individualizada según las características clínicas y comorbilidades de cada paciente (57,70).

Entre las otras opciones terapéuticas contempladas en la actualidad, recientemente se demostró la inhibición del SARS-CoV-2 in vitro por parte de la ivermectina, un antiparasitario con actividad antiviral in vitro, aunque es requerida mayor evidencia para iniciar su uso en humanos (71).

Es importante tener en cuenta el advenimiento de nuevas terapias para tratar pacientes con COVID-19, especialmente en aquellos que cumplan con criterios de severidad, como el uso de plasma convaleciente. Recientemente fue publicada una serie de casos donde 5 pacientes recibieron esta terapia durante los 10 y 22 días de estancia hospitalaria utilizando donantes con títulos altos de anticuerpos, evidenciando resultados favorables, aunque es un estudio limitado por el tamaño muestral, se considera que estos desenlaces alentadores construyen un ambiente propicio para la génesis de futuros estudios (72).

COMPLICACIONES

El curso de la infección y su evolución a la aparición de complicaciones está relacionado con factores como la edad \geq a 65 años (73,74), obesidad mórbida (IMC \geq 40) y pacientes inmunocomprometidos (75).

La presencia de comorbilidades como hipertensión arterial, diabetes mellitus, cáncer, enfermedad renal crónica, EPOC y enfermedad cardiovascular previa; están relacionadas con desarrollo de complicaciones y aumento en la mortalidad (56,76,77,78). Se desconoce los efectos que tiene el virus sobre las mujeres embarazadas y el feto; sin embargo, se consideran población de riesgo (79).

El SDRA es la complicación más frecuente asociada al brote del virus SARS-CoV-2 (80). Un metaanálisis en el que se incluyeron 31 artículos y 46.969 pacientes, realizado por Cao Y *et al*, refiere una incidencia de SDRA del 28.8%. Las manifestaciones clínicas más frecuentes de este síndrome fueron fiebre, tos, disnea, fatiga, dolor muscular y opresión torácica. Los principales hallazgos imagenológicos en la TAC de Tórax fueron neumonía bilateral (75.5%), neumonía unilateral (20.4%) y opacificación difusa en patrón de vidrio esmerilado (69.9%). El 23.3% de los pacientes requirieron Unidad de Cuidados Intensivos y la tasa de mortalidad fue de 6.8% (54).

Se han evidenciado complicaciones cardiovasculares como lesión cardíaca aguda, miocardiopatía, arritmias y shock (81,82,83). En una serie de casos retrospectivos de un solo centro (Seventh Hospital) en la ciudad de Wuhan, China, se analizaron 187 pacientes confirmados infectados por SARS-CoV-2, de los cuales el 35.3% desarrolló enfermedad cardiovascular representada por hipertensión, enfermedad coronaria y miocardiopatía. Se evidenció injuria miocárdica en el 27% de los pacientes, indicada por niveles elevados de Troponina T (84). Se describió en una serie de casos de

pacientes embarazadas con infección grave confirmada por SARS-CoV-2, en la que dos pacientes desarrollaron disfunción cardíaca con fracción de eyección del ventrículo izquierdo moderadamente reducidas 40-45% e hipocinesia (85).

La gravedad del curso clínico de la infección por SARS-CoV-2 no parece asociada a los síntomas gastrointestinales descritos anteriormente; sin embargo, se ha observado un aumento de las transaminasas hepáticas, que podrían relacionarse con un peor curso clínico (86).

En pacientes que presentan infección severa por SARS-CoV-2 y requieren hospitalización se han evidenciado alteraciones renales en el 25%-50% de los pacientes. Los hallazgos más frecuentes son disminución de la tasa de filtración glomerular, aumento en la excreción de proteína y glóbulos rojos en orina. Se requieren estudios a largo plazo para verificar el impacto de esta infección en la función renal (87,88).

Se han descrito otros desenlaces como: acidosis metabólica, disfunción orgánica múltiple, disfunción en la coagulación (12), infecciones secundarias (2) y daño neurológico (19).

PREVENCIÓN

Actualmente no se cuenta con tratamientos soportados por evidencia sólida para tratar farmacológicamente la infección por SARS-CoV-2, motivo por el cual la prevención es una medida crucial para el manejo de esta entidad. El SARS-CoV-2 es un virus de fácil transmisibilidad. Se describe que el mecanismo de contagio es a través del contacto estrecho con fluidos infectados y droplets (partículas infecciosas expulsadas por los enfermos al estornudar o toser). Dichas partículas entran en contacto con mucosas del nuevo paciente o se depositan en fómites (objetos frecuentemente tocados o incluso mascarillas de prevención), que contribuyen a la transmisión indirecta, especialmente en el medio sanitario. Es posible que una persona se infecte al tocar una superficie u objeto que tenga el virus y luego se toque la boca, la nariz o posiblemente los ojos. No se cree que esta sea la principal forma en que se propaga el virus, pero aún se está estudiando y aprendiendo acerca del él (89,90).

El objetivo de las medidas de prevención es retrasar y evitar el mecanismo de transmisión previamente descrito; por lo tanto, mantenerse informado sobre su comportamiento, la enfermedad

que causa, cómo se propaga y seguir las recomendaciones de las entidades sanitarias que rigen a nivel mundial, es esencial para este proceso (91,92).

Algunas propiedades del virus dificultan su prevención como su tropismo por superficies mucosas, síntomas inespecíficos, periodo de incubación largo, alta infectividad incluso antes de la aparición de síntomas durante el período de incubación y transmisión después de recuperación clínica. Motivo por el que es importante seguir medidas estrictas de higiene respiratoria, higiene de manos, uso adecuado de equipos de protección personal, distanciamiento social y aislamiento para disminuir el contagio y transmisibilidad (34,93).

La OMS brinda recomendaciones estándar de prevención, entre las cuales se incluyen: evitar contacto o proximidad con cualquier persona que presente síntomas respiratorios, lavarse las manos de forma regular (especialmente después de contacto con entorno o personas enfermas); en caso de estornudar o de toser, cubrirse la nariz y la boca con fragmento de tela o con el pliegue del codo; evitar viajes, en especial a ciudades donde existe transmisión activa, y mantener adecuada higiene en alimentos. Es necesario tener alta precaución con viajeros que presenten síntomas respiratorios y/o figuren como casos sospechosos, pues son considerados focos de infección para quienes entran en contacto con ellos (91,94). El centro de control y prevención de infecciones de China publicó una guía donde manifiesta la importancia que tiene crear consciencia sobre estas medidas de prevención y su impacto positivo en el control de la infección por SARS-CoV-2 (95).

De acuerdo con el estado de salud del paciente, se define el entorno en que será manejado y qué medidas se adoptarán para disminuir la transmisión del virus. En el contexto comunitario, pacientes que figuren como caso sospechoso o confirmado, y que posean indicios de enfermedad leve, se recomienda tratarlos en casa, excepto en caso de deterioro rápido o progresivo que requiera atención intrahospitalaria o un juicio clínico que considere al paciente en riesgo por presencia de comorbilidades. Estos pacientes deben seguir las recomendaciones estándar dictadas por la OMS, candidatos a uso de cubrebocas y lavado de manos de forma regular, así como distanciamiento social y aislamiento. Se recomienda tener en cuenta que los hogares deben contar con adecuada ventilación y entrada de luz solar (96).

Es de vital importancia educar a pacientes y acompañantes para que sigan las medidas mencionadas. Se debe señalar que el tiempo de interacción es de hasta 15 minutos (entre paciente y acompañante),

distancia de al menos 1 metro, acompañantes deben habitar la mayoría del tiempo en zonas distantes a las que se encuentra el paciente y sostener la necesidad de distanciamiento social (96).

Casos sospechosos o confirmados de infección por SARS-CoV-2 que presenten síntomas y signos de enfermedad respiratoria grave y/o que posean comorbilidades que aumenten riesgo de deterioro progresivo, deben someterse a triage para ser manejados de forma intrahospitalaria. También deben seguir las medidas estándar dictadas por la OMS. Se recomiendan habitaciones privadas con el fin de mantener distanciamiento social (en caso de no contar con ellas, disponer camas a 1 metro de distancia) con adecuada ventilación y entrada de luz solar en lo posible. El juicio clínico juega un papel trascendental en la toma de decisiones (62,91,97).

Cuando ocurrió el primer brote por SARS-CoV, el 21 % de los afectados en este acontecimiento fueron trabajadores de la salud. Teniendo en cuenta este dato, se considera que el mayor riesgo de la infección por SARS-CoV-2 es la transmisión al personal de la salud, ya que se encuentra en constante exposición y posee alto riesgo de contagio. Por ello, debe estar preparado y educado para mantener medidas estrictas cuando se esté en contacto con pacientes sospechosos o casos confirmados. Se debe hacer uso del equipo de protección personal durante la atención médica, donde se incluye: uso de cubrebocas de tipo máscara N95, FFP2 o equivalentes, protector ocular o careta, guantes, bata limpia no estéril o anti fluidos (manga larga), gorro (opcional) y calzado cerrado (62, 91,98).

El equipo personal de protección usado por trabajadores de salud es indispensable en la atención médica, en especial durante realización de procedimientos aumentan el riesgo de transmisión por aerosoles como la intubación orotraqueal, succión, traqueostomías, reanimación cardiopulmonar y ventilación mecánica no invasiva (62).

La OMS recomienda que el lavado de manos por parte del personal de salud se realice en 5 momentos específicos durante la atención a los pacientes. El lavado con agua y jabón durante 40 a 60 segundos se recomienda en manos visiblemente sucias. En manos no visiblemente sucias se pueden usar desinfectantes a base de alcohol al 60% utilizando la técnica apropiada, durante 20 a 30 segundos. Los 5 momentos del lavado de manos comprenden: antes de entrar en contacto con el paciente, antes de realizar una tarea aséptica, después del riesgo de exposición a fluidos corpo-

rales, después del contacto con el paciente y después del contacto con el entorno del paciente. Se debe asegurar el uso de la técnica correcta en toda ocasión (99).

Es necesario señalar la importancia de realizar adecuada desinfección periódica de los espacios intrahospitalarios, especialmente los ambientes que han estado en contacto con el virus. La desinfección se sugiere realizar con hipoclorito de sodio. El cuidado del ambiente resguarda la seguridad de los trabajadores de salud, pacientes y contactos (100).

Como se ha mencionado, el uso de cubrebocas es una de las principales medidas en contra de la propagación del SARS-CoV-2; sin embargo, el uso único de esta medida no es suficiente para evitar la transmisión; por ello, debe acompañarse de las medidas anteriormente mencionadas. Se recomienda el uso de cubrebocas en personas con síntomas respiratorios, casos sospechosos o confirmados de infección por el virus SARS-CoV-2, trabajadores de salud en atención hospitalaria, acompañantes de pacientes tratados en casa o de forma intrahospitalaria. Seleccionar los casos mencionados, evita el uso innecesario de recursos y protege la disponibilidad para otros pacientes que realmente lo necesiten (101).

Para reducir la exposición a ambientes contaminados con el virus y disminuir el riesgo de transmisión, se avaló como medida la cuarentena, instaurada en distintos países. Es de vital importancia acatar medidas como esta y seguir las recomendaciones gubernamentales y sanitarias encargadas en busca del bien común. El aislamiento de los casos y contactos ayuda a controlar el brote. Las claves de estas consideraciones se encuentran en mantenerse aislado, con el mínimo contacto posible con fuentes que puedan propagar la infección por este virus (97,102).

CONCLUSIONES

El SARS-CoV-2 ha causado un impacto exponencialmente mayor en cuanto a su propagación, complicaciones, letalidad y mortalidad, comparado con los brotes previos de coronavirus que infectaron y desarrollaron enfermedad en seres humanos. Los datos epidemiológicos citados a la fecha demuestran la importancia que tiene la preparación para contrarrestar una patología que supera la capacidad de los sistemas de salud, debido al alarmante número de casos que aparecen día a día. Se considera la existencia de un subregistro diagnóstico, especialmente por la cantidad de pacientes asintomáticos transmisores de la enfermedad, motivo por el que se limita la pro-

yección y contención de la enfermedad. Las pruebas diagnósticas poseen sensibilidad aceptable, pero poca cobertura, teniendo en cuenta que aproximadamente el 90 % de la población no accede a ellas. Hoy por hoy, los tratamientos sugeridos no cuentan con evidencia suficiente, y todavía se estudian posibles alternativas. Algunos ensayos clínicos proponen la posible utilidad de los medicamentos discutidos en esta revisión, sin embargo, también se evidencia literatura que los contradice. El Remdesivir se considera un medicamento prometedor para el tratamiento de esta patología, se encuentra en un estudio en fase 3, con resultados alentadores y a la espera de su desempeño en el área clínica. La infección por SARS-CoV-2 se asocia a complicaciones que no se limitan al tracto respiratorio, como complicaciones gastrointestinales, cardiovasculares, renales y neurológicas. La prevención continúa siendo el pilar fundamental en el manejo y respuesta ante el brote. Es importante mantener un seguimiento estricto de las recomendaciones realizadas por las entidades sanitarias que rigen a nivel mundial, especialmente en población que posee factores de riesgo que potencian el desarrollo de enfermedad grave. Se debe continuar profundizando activamente en información e investigación, con el fin de progresar en el manejo de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19.

Conflicto de interés: Ninguno que declarar.

Financiación: recursos propios de los autores.

REFERENCIAS

1. Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *Journal of Autoimmunity*. 2020; 102433. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2020.102433>
2. Wu D, Wu T, Liu Q, Yang Z. The SARS-CoV-2 outbreak: what we know. *International Journal of Infectious Diseases*. 2020. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.004>
3. Clerkin K, Fried J, Raikhelkar J, Sayer G, Griffin J, Masoumi A et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Cardiovascular Disease. *CIRCULATIONAHA*; 2020. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046941>
4. World do meter [Internet]. Coronavirus Updates. Available at: <https://www.worldometers.info/coronavirus/>

5. Ali S, Baloch M, Ahmed N, Ali A, Iqbal A. The outbreak of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)—An emerging global health threat; *Journal of Infection and Public Health*. 2020. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jiph>
6. Chen Y, Liu Q, Guo D. Emerging coronaviruses: Genome structure, replication, and pathogenesis. *J Med Virol*. 2020; 92:418–423 doi: <https://doi.org/10.1002/jmv.25681>
7. Paules C, Marston H, Fauci A. Coronavirus Infections—More Than Just the Common Cold. *JAMA*. 2020; 323(8) 707-8 doi: <http://doi.org/10.1001/jama.2020.0757>
8. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *The Lancet*. 2020; 395(10224): 565–74 doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30251-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30251-8)
9. Li J, Li J, Xie X, Cai X, Huang J, Tian X, et al. Game consumption and the 2019 novel coronavirus. *Lancet Infect Dis*. 2020; 20(3): 175-176 doi: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30063-3](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30063-3)
10. Li W, Shi Z, Yu M, Ren W, Smith C, Epstein J et al. Bats Are Natural Reservoirs of SARS-Like Coronaviruses. *Science*. 2005; 310(5748) doi: <https://doi.org/10.1126/science.1118391>
11. Asumadu S, Asantewaa P. Investigating the cases of novel coronavirus disease (COVID-19) in China using dynamic statistical techniques. *Heliyon*; 2020 doi: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e03747>
12. Guo Y, Cao Q, Hong Z, Tan Y, Chen S, Jin H et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak – an update on the status. *Military Medical Research*. 2020; 7(11). doi: <https://doi.org/10.1186/s40779-020-00240-0>
13. Calvo C, García M, de Carlos J, Vázquez J et al. Recomendaciones sobre el manejo clínico de la infección por el «nuevo coronavirus» SARS-CoV2. Grupo de trabajo de la Asociación Española de Pediatría (AEP). *An Pediatr (Barc)*; 2020. doi: <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2020.02.001>
14. WHO. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) [internet]. 22 February 2020. Ginebra: OMS Available at: [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))
15. Manuel B, Richard K, Sarah T, Hans H, Andreas W, Richard N. 2019-Novel Coronavirus (2019-nCoV): estimating the case fatality rate – a word of caution. *Swiss Med Wkly*. 2020;150(20203) doi: <https://doi.org/10.4414/smw.2020.20203>

16. Fei Zhou, Ting Yu, Ronghui Du, Guohui Fan, Ying Liu, Zhibo Liu et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020; 395: 1054–62. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
17. Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia. CORONAVIRUS (COVID-19) [internet]. Bogotá, Colombia: Ministerio de Salud y Protección Social; 2020. Available at: https://www.minsalud.gov.co/salud/publica/PET/Paginas/Covid-19_copia.aspx
18. Devaux C, Rolain J, Colson P, Raoult D. New insights on the antiviral effects of chloroquine against coronavirus: what to expect for COVID-19?. *International Journal of Antimicrobial Agents*; 2020. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105938>
19. Wang, LS, Wang YR, Ye DW, Liu QQ. A review of the 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) based on current evidence. *International Journal of Antimicrobial Agents*; 2020. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105948>
20. Sohrabi C, Alsafi Z, O'Neill N, Khan M, Kerwan A, Al-Jabir A et al. World Health Organization declares global emergency: A review of the 2019 novel coronavirus (COVID-19). *International Journal of Surgery*; 2020; 71–76. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2020.02.034>
21. Li X, Geng M, Peng Y, Meng L, Lu S. (2020). Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. *Journal of Pharmaceutical Analysis*. 2020; 1–7. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpha.2020.03.001>
22. Abduljalil JM, Abduljalil BM. Epidemiology, genome, and clinical features of the pandemic SARS-CoV-2: a recent view. *New Microbes and New Infections*. 2020; 100672. doi: <https://doi.org/10.1016/j.nmni.2020.100672>
23. Li H, Liu S, Yu X, Tang S, Tang C. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): current status and future perspective. *International Journal of Antimicrobial Agents*; 2020. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105951>
24. de Francismo ALM, Canga, P. Coronavirus y Riñón. *Nefrología al día* [Internet]. 2020. Available at: <https://www.nefrologiaaldia.org/es-articulo-coronavirus-rinon-287>
25. Deng Y, Zheng Y, Cai G, Chen X, Hong Q. Single-cell RNA sequencing data suggest a role for angiotensin-converting enzyme 2 in kidney impairment in patients infected with 2019-nCoV. *Chinese Medical Journal*. 2020. doi: <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000000783>

26. Adhikari SP, Meng S, Wu Y, Mao Y, Ye R, Wang Q et al. A literature review of 2019 Novel Coronavirus during the early outbreak period: Epidemiology, causes, clinical manifestation and diagnosis, prevention and control. *Infectious. Disease Poverty*. 2020; 9(29), 1–12. doi: <https://doi.org/10.1186/s40249-020-00646-x>
27. Mousavizadeh L, Ghasemi S. (2020). Genotype and phenotype of COVID-19: Their roles in pathogenesis. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*. 2020. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.03.022>
28. Fantini J, Scala C, Chahinian H, Yahi N. Structural and molecular modeling studies reveal a new mechanism of action of chloroquine and hydroxychloroquine against SARS-CoV-2 infection. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2020. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105960>
29. Hu T, Frieman M, Wolfram J. Insights from nanomedicine into chloroquine efficacy against COVID-19. *Nature Nanotechnology*. 2020; 19–21. doi: <https://doi.org/10.1038/s41565-020-0674-9>
30. Khan M, Kazmi S, Bashir A, Siddique N. COVID-19 infection: origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses. *Journal of Advanced Research*. 2020; 91–98. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jare.2020.03.005>
31. Vega G. Complejo mayor de histocompatibilidad. *Rev Fac Med UNAM*. 2009; 52 (2): 86-89. Available at: <https://www.medigraphic.com/pdfs/facmed/un-2009/un092j.pdf>
32. Zhou D, Dai SM, Tong Q. COVID-19: a recommendation to examine the effect of hydroxychloroquine in preventing infection and progression. *J Antimicrob Chemother*. 2020. doi: <https://doi.org/10.1093/jac/dkaa114>
33. Herrero M. ABC de los Toll-like receptors: relación con el desarrollo y progresión de enfermedades autoinmunes. *Semin Fund Esp Reumatol*. 2010;11(4):135–143. doi: <https://doi.org/10.1016/j.semreu.2010.04.005>
34. Singhal T. A Review of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19). *Indian Journal of Pediatrics*. 2020; 87: 281–286. doi: <https://doi.org/10.1007/s12098-020-03263-6>
35. McIntosh K. Coronavirus disease 2019 (COVID-19). In Hirsch M, Bloom A, editors, *UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA*. 2020. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19#H4141359801>

36. Lai C, Shih T, Ko W, Tang H, Hsueh P. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2020; 55(3). doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105924>
37. Wu P, Duan F, Luo C, Liu Q, Qu X, Liang L et al. Characteristics of Ocular Findings of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Hubei Province, China. *JAMA Ophthalmol*. 2020. doi: <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2020.1291>
38. Zheng Y, Ma Y, Zhang J, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nature Reviews Cardiology*. 2020. doi: <https://doi.org/10.1038/s41569-020-0360-5zeng>
39. Perico L, Benigni A, Remuzzi G. Should COVID-19 Concern Nephrologists? Why and to What Extent? The Emerging Impasse of Angiotensin Blockade. *Nephron*; 2020. doi: <https://doi.org/10.1159/000507305>
40. Li Z, Wu M, Guo J, Yao J, Liao X, Song S et al. Caution on Kidney Dysfunctions of 2019-nCoV Patients. *medRxiv*; 2020. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.02.08.20021212>
41. Diao B, Feng Z, Wang C, Wang H, Liu L, Wang C et al. Human Kidney is a Target for Novel Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection. *MedRxiv*; 2020. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.04.20031120>
42. Li Z, Yi Y, Luo X, Xiong N, Liu Y, Li S et al. Development and Clinical Application of A Rapid IgM-IgG Combined Antibody Test for SARS-CoV-2 Infection Diagnosis. *J Med Virol*; 2020. doi: <https://doi.org/10.1002/jmv.25727>
43. Loeffelholz M, Tang YW. Laboratory diagnosis of emerging human coronavirus infections – the state of the art. *Emerg Microbios Infect*. 9(1): 747-756. doi: <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1745095>
44. Ye Z, Zhang Y, Wang Y, Huang Z, Song B. Chest CT manifestations of new coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pictorial review. *Eur Radiol*; 2020. doi: <https://doi.org/10.1007/s00330-020-06801-0>
45. Chan JF, Yip CC, To KK, Tang TH, Wong SC, Leung KH et al. Improved molecular diagnosis of COVID-19 by the novel, highly sensitive and specific COVID-19-RdRp/Hel real-time reverse transcription-polymerase chain reaction assay validated in vitro and with clinical specimens. *J Clin Microbiol*; 2020. doi: <https://doi.org/10.1128/JCM.00310-20>

46. Dai W, Zhang H, Yu J, Xu H, Chen H, Luo S, et al. CT Imaging and Differential Diagnosis of COVID-19. *Can Assoc Radiol J*; 2020. doi: <https://doi.org/10.1177/0846537120913033>
47. Chen Q, Quan B, Li X, Gao G, Zheng W, Zhang J, Zhang Z et al. A report of clinical diagnosis and treatment of nine cases of coronavirus disease 2019. *J Med Virol*. 2020; 1– 5. doi: <https://doi.org/10.1002/jmv.25755>
48. Wang Y, Kang H, Liu X, Tong Z. Combination of RT-qPCR testing and clinical features for diagnosis of COVID-19 facilitates management of SARS-CoV-2 outbreak. *J Med Virol*. 2020; 1– 2. doi: <https://doi.org/10.1002/jmv.25721>
49. Han Y, Yang, H. The transmission and diagnosis of 2019 novel coronavirus infection disease (COVID-19): A Chinese perspective. *J Med Virol*. 2020; 1– 6. DOI: <https://doi.org/10.1002/jmv.25749>
50. Onoda M, Martínez MJ. Grupo de Patología Infecciosa de la Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria. Pruebas diagnósticas de laboratorio de COVID-19. Abril de 2020. Available at: https://www.aepap.org/sites/default/files/documento/archivos-adjuntos/pruebas_diagnosticas_de_laboratorio_de_covid_vfinal.pdf
51. Pan F, Ye T, Sun P, Gui S, Liang B, Li L et al. Time Course of Lung Changes On Chest CT During Recovery From 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) Pneumonia. *Radiology*. 2020. doi: <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200370>
52. Hamer OW, Salzberger B, Gebauer J, Stroszczyński C, Pfeifer M. CT morphology of COVID-19: Case report and review of literature. *Rofo*. 2020. doi: <https://doi.org/10.1055/a-1142-4094>
53. Ai T, Yang Z, Hou H, Zhan C, Chen C, Lv W, et al. Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases. *Radiology*. 2020. doi: <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200642>
54. Cao Y, Liu X, Xiong L, Cai K. Imaging and Clinical Features of Patients With 2019 Novel Coronavirus SARS-CoV-2: A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol*. 2020. doi: <https://doi.org/10.1002/jmv.25822>
55. Qin C, Liu F, Yen TC, Lan X. 18F-FDG PET/CT findings of COVID-19: a series of four highly suspected cases. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2020; 1–6. doi: <https://doi.org/10.1007/s00259-020-04734-w>

56. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
57. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S 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. doi: <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994>
58. Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F et al. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol*. 2020. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.0950>
59. Lippia G, Plebani M, Henry BM. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis. *Clinica Chimica Acta*. 2020; 145-148. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.03.022>
60. Chen J, Qui T, Liu L, Ling Y, Quian Z, Li T et al. Clinical progression of patients with COVID-19 in Shanghai, China. *J Infect*. 2020. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.004>
61. Yuan J, Zou R, Zeng L, Kou S, Lan J, Li X et al. The correlation between viral clearance and biochemical outcomes of 94 COVID-19 infected discharged patients. *Inflamm Res*; 2020. doi: <https://doi.org/10.1007/s00011-020-01342-0>
62. ACIN. Consenso colombiano de atención, diagnóstico y manejo de la infección por SARS-COV-2/COVID-19 en establecimientos de atención de la salud - Recomendaciones basadas en consenso de expertos e informadas en la evidencia. *Infectio*. Marzo de 2020; 24(3):1-102. doi: <https://doi.org/10.22354/in.v24i3.851>
63. Gautret P, Lagier J, Parola P, Hoang V, Meddeb L, Mailhe M, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2020. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105949>
64. Chen J, Liu D, Liu L, Liu P, Xu Q, Xia L et al. A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with common coronavirus disease-19 (COVID-19). *J Zhejiang Univ (Med Sci)*. 2020; 49(1): 0-0. doi: <https://doi.org/10.3785/j.issn.1008-9292.2020.03.03>
65. Cortegiani A, Ingoglia G, Ippolito M, Giarratano A, Einav S. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. *Journal of Critical Care*; 2020. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2020.03.005>

66. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G et al. A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *The New England Journal of Medicine*; 2020. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001282>
67. Cao Y, Deng Q, Dai S. Remdesivir for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 causing COVID-19: An evaluation of the evidence. *Travel Medicine and Infectious Disease*; 2020. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101647>
68. Xu X, Han M, Li T, Sun W, Wang D, Fu B et al. Effective Treatment of Severe COVID-19 Patients with Tocilizumab. *China Xiv*; 2020. Available at: <https://www.ser.es/wp-content/uploads/2020/03/TCZ-and-COVID-19.pdf>
69. Lee N, Chan A, Hui D, Ng E, Wu A, Chiu R et al. Effects of early corticosteroid treatment on plasma SARS-associated Coronavirus RNA concentrations in adult patients. *Journal of Clinical Virology*. 2004; 31(4): 304–309. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2004.07.006>
70. Russell C, Millar J, Baillie J. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *The Lancet*. 2020; 395(10223): 473-475. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30317-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30317-2)
71. Caly L, Druce J, Catton M, Jans D, Wagstaff K. The FDA-approved Drug Ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antiviral Research*. 2020. doi: <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104787>
72. Shen C, Wang Z, Zhao F, Yang Y, Li J, Yuan J et al. Treatment of 5 Critically Ill Patients With COVID-19 With Convalescent Plasma. *JAMA*; 2020. doi: <http://doi.org/10.1001/jama.2020.4783>
73. Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. *JAMA*; 2020. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4683>
74. Bialek S, Boundy E, Bowen V, Chow N, Cohn A, Dowling N, et al. Severe Outcomes Among Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) - United States, February 12-March 16, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020; 69 (12): 343-346. doi: <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6912e2>
75. Centers for Disease Control and Prevention. People who are at higher risk for severe illness [internet]. Atlanta: CDC; 2020. Available at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-at-higher-risk.html>

76. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>
77. Liang W, Guan W, Chen R, Wang W, Li J, Xu K et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol*. 2020; 21 (3): 335-337. doi: <https://doi.org/10.1016/S1470-2045>
78. CDC COVID-19 Response Team. Preliminary Estimates of the Prevalence of Selected Underlying Health Conditions Among Patients with Coronavirus Disease 2019 — United States, February 12–March 28, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020; 69(13):382–386. doi: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6913e2>
79. Cochrane. Evidencias COVID-19: ¿Qué riesgo tienen las mujeres embarazadas que forman parte del personal sanitario ante el coronavirus SAR-CoV-2?. *Cochrane Iberoamérica*; 27 March 2020. Available at: <https://es.cochrane.org/es/recursos/evidencias-covid-19/%C2%BFqu%C3%A9-riesgo-tienen-las-mujeres-embarazadas-que-forman-parte-del>
80. Petrosillo N, Viceconte G, Ergonul O, Ippolito G, Petersen E. COVID-19, SARS and MERS: are they closely related?. *Clinical Microbiology and Infection*. 2020. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.03.026>
81. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>
82. Chen T, Wu D, Chen H, Yan W, Yang D, Chen G et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ*; 2020. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.m1091>
83. Arentz M, Yim E, Klaff L, Lokhandwala S, Riedo FX, Chong M et al. Characteristics and Outcomes of 21 Critically Ill Patients With COVID-19 in Washington State. *JAMA*. 2020. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4326>
84. Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, He T et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA. Cardiol*; 2020. doi: <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1017>
85. Juusela A, Nazir M, Gimovsky M. Two Cases of COVID-19 Related Cardiomyopathy in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2020. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2020.100113>

86. Agarwal A, Chen A, Ravindran N, To C, Thuluvath PJ. Gastrointestinal and Liver Manifestations of COVID-19. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*. 2020. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2020.03.001>
87. The International Society of Nephrology. Recommendations for the Novel Coronavirus 2019 Epidemic: Kidney Patients, Health Care Professionals and Family/Caregivers [internet]. Brussels, Belgium: ISN; 2020. Available at: <https://www.theisn.org/covid-19>
88. American Society of Nephrology. Information for Screening and Management of COVID-19 in the Outpatient Dialysis Facility [internet]. United States: ASN; 2020. Available at: https://www.asn-online.org/g/blast/files/DIALYSIS_COVID_2019_Update_03.13.2020_FINAL.pdf
89. Hernández G. SARS: epidemiología y mecanismos de transmisión. *Med Intensiva*. 2003;27(10):686-91. Available at: <https://www.medintensiva.org/es-sars-epidemiologia-mecanismos-transmision-articulo-13055984>
90. Centers for Disease Control and Prevention. Cómo se propaga el COVID-19 [internet]. Atlanta: CDC; 2020. Available at: <https://espanol.cdc.gov/enes/coronavirus/2019-ncov/prevent-getting-sick/how-covid-spreads.html>
91. World Health Organization. Coronavirus disease [COVID-19] Technical Guidance: Infection Prevention and Control [Internet]. Ginebra: WHO. Available at: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/infection-prevention-and-control>
92. Song F, Shi N, Shan F, Zhang Z, Shen J, Lu H et al. Emerging coronavirus 2019-nCoV pneumonia. *Radiology*. 2020; 295:210–217. doi: <https://doi.org/110.1148/radiol.2020200274>
93. Jin YH, Cai L, Cheng ZS, Cheng H, Deng T, Fan YP et al. A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version). *Mil Med Res*. 2020;7(1):4. doi: <https://doi.org/110.1186/s40779-020-0233-6>
94. World Health Organization. WHO advice for international travel and trade in relation to the outbreak of pneumonia caused by a new coronavirus in China. Ginebra: WHO; 2020. Available at: <https://www.who.int/news-room/articles-detail/who-advice-for-international-travel-and-trade-in-relation-to-the-outbreak-of-pneumonia-caused-by-a-new-coronavirus-in-china>
95. National Health Commission of People's Republic of China. Guidelines for public protection against novel coronavirus infection. 2020. <http://www.nhc.gov.cn/jkj/s7915/202001/bc661e49b5bc487dba-182f5c49ac445b.shtml>

96. World Health Organization. Home care for patients with COVID-19 presenting with mild symptoms and management of their contact: Interim guidance. Ginebra: WHO; 17 March 2020. Available at: [https://www.who.int/publications-detail/home-care-for-patients-with-suspected-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-presenting-with-mild-symptoms-and-management-of-contacts](https://www.who.int/publications-detail/home-care-for-patients-with-suspected-novel-coronavirus-(ncov)-infection-presenting-with-mild-symptoms-and-management-of-contacts)
97. Cochrane. Evidencias COVID-19: El aislamiento temprano de casos y contactos ayuda a controlar los brotes de COVID-19. Cochrane Iberoamérica; 18 March 2020. Available at: <https://es.cochrane.org/es/recursos/evidencias-covid-19>
98. Chang D, Xu H, Rebaza A, Sharma L, De la Cruz CS. Protecting health-care workers from subclinical coronavirus infection. *Lancet Respir Med.* 2020. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30066-7](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30066-7)
99. World Health Organization & WHO Patient Safety. WHO guidelines on hand hygiene in health care: first global patient safety challenge – clean care is safer care. Ginebra: WHO; 19 March 2020. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/44102>
100. Centers for Disease Control and Prevention. Best practices for environmental cleaning in health-care facilities in resource-limited settings. Atlanta: CDC; 2019. Available at: <https://www.cdc.gov/hai/pdfs/resource-limited/environmental-cleaning-508.pdf>
101. World Health Organization. Advice on the use of masks in the community, during home care and in health care settings in the context of the novel coronavirus 2019-nCoV outbreak: Interim Guidance. Ginebra: WHO; 19 March 2020. Available at: [https://www.who.int/publications-detail/advice-on-the-use-of-masks-in-the-community-during-home-care-and-in-healthcare-settings-in-the-context-of-the-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)-outbreak](https://www.who.int/publications-detail/advice-on-the-use-of-masks-in-the-community-during-home-care-and-in-healthcare-settings-in-the-context-of-the-novel-coronavirus-(2019-ncov)-outbreak)
102. World Health Organization. Considerations for quarantine of individuals in the context of containment for coronavirus disease (COVID-19): Interim Guidance. Ginebra: WHO; 19 March 2020. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331497?locale-attribute=es&>