



CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y PERSPECTIVAS DE TRATAMIENTO DE LA COVID-19

CLINICAL CHARACTERIZATION AND TREATMENT PERSPECTIVES. COVID-19

Andressa Taline Pires¹

andressa_pires12@hotmail.com

¹ Universidad Politécnica y Artística del Paraguay

 de ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3540-2651>

Fuente de financiamiento: Autofinanciado

Declaración de conflictos de interés: La autora afirma no poseer conflictos de interés

Resumen

Ante la situación actual de pandemia por COVID-19, declarada en marzo de 2020 por la Organización Mundial de la Salud (OMS), después de haberse reportado el primer caso de neumonía por coronavirus en Wuhan, China, este trabajo presenta una caracterización clínica de la COVID-19 y busca aportar un recuento de todas las informaciones científicas que se han dado a conocer a partir de entonces sobre esta enfermedad, haciendo énfasis en sus perspectivas de tratamiento. Hasta el momento se sabe que los coronavirus infectan a los humanos. El coronavirus puede provocar enfermedades que van desde el resfriado común hasta afecciones más graves, como MERS-CoV y SARS-CoV. La clínica que presenta la enfermedad se caracteriza por fiebre y tos en la gran mayoría de los casos, pero se ha informado de casos donde la diarrea puede ser una de las manifestaciones iniciales de dicha infección. También se han sumado reportes de personas que han tenido síntomas que antes no eran determinantes para la COVID-19, tales como los trastornos del gusto u olfato. El tratamiento sigue siendo el control sintomático, pero gracias al avance de la ciencia se está implementando el uso de anticuerpos neutralizantes contra SARS-CoV-2, con lo cual se está obteniendo un buen resultado para quienes desarrollan el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA). La producción de vacunas han avanzado significativamente en los últimos meses, lo que nos brinda una esperanza para el fin de la pandemia.

Palabras claves: Clínica, tratamiento, COVID-19, remdesivir, anticuerpos neutralizantes

Abstract

Given the current COVID-19 pandemic situation, declared in March 2020 by the World Health Organization (WHO), after the first case of coronavirus pneumonia was reported in Wuhan China, this work presents a clinical characterization of the COVID-19 and seeks to provide an account of all the scientific information that has been released since then on this disease, emphasizing its treatment prospects. So far it is known that coronaviruses infect humans. The coronavirus can cause illnesses ranging from the common cold to more serious conditions, such as MERS-CoV and SARS-CoV. The symptoms of the disease are characterized by fever and cough in the vast majority of cases, but cases have been reported where diarrhea may be one of the initial manifestations of this infection. Reports have also been added of people who have had symptoms that were not previously determinant for COVID-19, such as taste or smell disorders. Treatment continues to be symptomatic control, but thanks to advances in science, the use of neutralizing antibodies against SARS-CoV-2 is being implemented, with which a good result is being obtained for those who develop acute respiratory distress syndrome (ARDS). Vaccine production has advanced significantly in recent months, giving us hope for the end of the pandemic.

Keywords: Clinic, treatment, COVID-19, remdesivir, neutralizing antibodies



Escaneá para la versión digital
<https://doi.org/10.54360/rcupap.v1i1.5>

1. Introducción

En diciembre de 2019 se identificaron en Wuhan China una serie de casos de neumonía originados por un nuevo coronavirus. (EUROSURVEILLANCE, 2020).

Desde entonces, la propagación de COVID-19 ha aumentado exponencialmente, y la Organización Mundial de la Salud declaró una pandemia el 11 de marzo de 2020. (OMS, 2020).

Los coronavirus son virus envueltos de ARN de sentido positivo no segmentados que pertenecen a la familia coronaviridae y al orden nidovirales, y se distribuyen ampliamente en humanos y otros mamíferos, originando múltiples afecciones que van desde una gripe común hasta la muerte. (Huang y col. 2020).

En general, los pacientes desarrollaron alteraciones en el sistema respiratorio, llevándolos a neumonía severa, edema pulmonar, síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) o insuficiencia orgánica múltiple. (Wang y col, 2020) (Mo y col, 2020).

El nuevo coronavirus puede infectar a personas de todas las edades, aunque las personas mayores y aquellas con afecciones médicas preexistentes (como asma, diabetes y enfermedades cardíacas) parecen ser más vulnerables a enfermarse seriamente con el virus, reportándose así una tasa de mortalidad > 8% en personas mayores a 70 años. (OMS, 2020).

Actualmente la evidencia científica disponible acerca de las características clínicas de la COVID-19 se encuentra muy dispersa y están basadas en la experiencia de los diversos grupos de médicos e investigadores que han hecho frente a la pandemia, por lo tanto, este artículo tiene como objetivo revisar los artículos científicos a cerca de las manifestaciones clínicas y sus perspectivas delante de nuevos tratamientos implementados para la COVID-19.

Epidemiología

En diciembre de 2019 se identificaron en Wuhan, China una serie de casos de neumonía originados por un nuevo coronavirus. Este nuevo coronavirus tiene distintas denominaciones: 2019-nCoV según la OMS y SARS-CoV-2 según el Comité Internacional de Taxonomía de Virus. El 7 de enero de 2020, el nuevo coronavirus fue anunciado oficialmente por las autoridades chinas como el agente causal de dichas infecciones. (EUROSURVEILLANCE, 2020) Desde entonces, la propagación de covid-19 ha aumentado exponencialmente, y la Organización Mundial de la Salud declaró una pandemia el 11 de marzo. (OMS, 2020) Para el 15 de mayo de 2020, se habían notificado más de 4 338 668 casos y 297 119 muertes en todo el mundo. (OMS, 2020) Al 17 de julio de 2021, se notificó a la OMS más de 190 millones de casos confirmados por laboratorio y más de 4 millones de muertes por COVID-19. (Li y col, 2021).

En realidad, existen importantes disparidades regionales en la disponibilidad y accesibilidad de los recursos de atención médica entre los más de 70 países afectados actualmente. Tales disparidades podrían explicar en parte las bajas tasas de mortalidad, a pesar de la alta incidencia de casos. En este sentido, las diferentes autoridades sanitarias y los gobiernos han elaborado unos planes de contingencia para manejar los brotes locales. (Ji y col, 2020).

Los coronavirus son virus envueltos de ARN de sentido positivo no segmentados, que pertenecen a la familia coronaviridae y al orden nidovirales, y se distribuyen ampliamente en humanos y otros mamíferos, originando múltiples afecciones que van desde una gripe común hasta la muerte. (Huang et al., 2020) Los coronavirus se pueden diferenciar en 4 géneros: alfa, beta, delta y gamma, de los cuales hasta el momento se sabe que los coronavirus de tipo alfa y beta infectan a los humanos (Catharine et al., 2020), provocando enfermedades que van desde el resfriado común hasta afecciones más graves, como el síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV) y el síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV), que causó miles de muertes en 2002. (de Wilde y col, 2017) (OMS, 2020).

Transmisión

La propagación del COVID-19 es rápida (Paules et al., 2020). Generalmente los coronavirus se replican primordialmente en las células epiteliales del tracto respiratorio inferior y en menor medida en las células de las vías respiratorias superiores. Es por eso que la transmisión se produce principalmente a través de pacientes con enfermedad reconocida

CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y PERSPECTIVAS DE TRATAMIENTO DE LA COVID-19 CLINICAL CHARACTERIZATION AND TREATMENT PERSPECTIVES. COVID-19

y no de pacientes con signos leves e inespecíficos. Es decir, se cree que la propagación ocurre solo después de que se presentan signos de enfermedad del tracto respiratorio inferior. (Perlman, 2020) (Hui y col, 2018).

El COVID-19 se transmite a través de las gotas respiratorias (> 5 micras) cuando las personas infectadas tosen, hablan o estornudan. El contacto cercano también es una fuente de transmisión (por ejemplo, contacto con la boca, nariz o conjuntiva ocular a través de la mano contaminada). La transmisión vertical no está documentada. (Chen y col, 2020).

El nuevo coronavirus puede infectar a personas de todas las edades, aunque las personas mayores y aquellas con afecciones médicas preexistentes como asma, diabetes y enfermedades cardíacas, parecen ser más vulnerables a enfermarse seriamente con el virus, reportándose una tasa de mortalidad menor a 8% en personas mayores de 70 años. Según los informes, la mayoría de los pacientes fallecidos tenían una edad promedio de 56 años, y muchos de ellos padecían otras enfermedades como: problemas cardíacos, diabetes o habían tenido un accidente cerebrovascular, los cuales pudieron haberlos hecho más vulnerables al virus. El Centro Chino para el Control y la Prevención de Enfermedades dijo que, por cada mujer, había de 1 a 2 hombres que estaban infectados (OMS 2020) La distribución por grupos de edad refleja una escasa incidencia en la población pediátrica (0,9%), la cual manifiesta un cuadro clínico más leve. (Cai y col, 2020) (Li y col, 2020).

El período medio de incubación es de aproximadamente 3 a 9 días, (Li y col, 2020) (Chan y col, 2020) (Tindale y col, 2020) (Lauer y col, 2020) (Pung y col, 2020) con un rango de entre 0-24 días. (Guan y col, 2020) El intervalo serial promedio es de aproximadamente 3 a 8 días, presentándose antes del final de la incubación. (Tindale y col, 2020) (Pung y col, 2020) Se estima que aproximadamente el 44% de la transmisión ocurre antes de que surjan los síntomas. (Él y col, 2020).

Los pacientes más jóvenes tienden a permanecer asintomáticos (incluso si están constantemente cerca de un individuo infectado). Alrededor del 18% de los casos permanecen asintomáticos. (Nishiura y col, 2020) (Mizumoto y col, 2020) (Ng y col, 2020), mientras que los ancianos generalmente muestran síntomas. (Chan y col, 2020) (Ng y col, 2020).

Cuadro clínico

Al inicio de la enfermedad, los síntomas más comunes incluyen fiebre (82.2%) y tos (61.7%), (Huang y col, 2020) (Guan y col, 2020) (Wang y col, 2020) (Zhou y col, 2020) (Chung y col, 2020) (Bernheim y col, 2020), fatiga, mialgia y disnea, con síntomas menos comunes como congestión nasal, dolor de cabeza, secreción nasal, dolor de garganta, vómitos. (Huang y col, 2020) (Wang y col, 2020) Las series de casos informan síntomas gastrointestinales en 2-40% de los pacientes, (Guan y col, 2020) (Zhang y col, 2020) y la diarrea puede ser la manifestación inicial de infección. (Song y col, 2020).

Se observaron trastornos del gusto u olfativos en hasta el 53% de los casos en una pequeña cohorte de Italia, (Giacomelli y col, 2020) y se propone una nueva anosmia como criterio para la prueba, especialmente en jóvenes con pocos síntomas. (Temmel & Quint, 2002) La anosmia post-viral fue una de las principales causas de pérdida del sentido del olfato en adultos, representando hasta el 40% de los casos de anosmia. (Hummel y col, 2017).

Una de las primeras advertencias sobre el tema provino del Dr. Ebrahim Razmpa, vicepresidente de la Asociación de Rinología de Irán, quien afirmó: "Durante el último mes hay un salto repentino, inesperado e increíble en casos de sentido del olfato débil". El aumento se atribuyó inicialmente a la exposición difusa a productos químicos en los materiales de lavado y desinfección, que se utilizaron con mayor frecuencia como medida preventiva contra el SARS-CoV-2. (Lovato y col, 2020).

Los pacientes severos a menudo tienen disnea y/o hipoxemia una semana después del inicio, luego de lo cual desarrollan rápidamente shock séptico, SDRA, acidosis metabólica difícil de corregir y disfunción de la coagulación. (Huang y col, 2020) (Wang y col, 2020)

Con respecto a la COVID-19 (la enfermedad infecciosa causada por el SARS-CoV-2), el 3,4% de los pacientes infectados en China presentaron un síndrome de dificultad respiratoria aguda, lo que supone el 40,3% de los pacientes que presentaron una patología grave. (Guan y col, 2020) Los casos pediátricos publicados son, hasta la fecha, escasos (Chen y col, 2020) (Shen y col, 2020) y parece que más leves, especialmente en lactantes. (Wei y col, 2020) Los eventos

CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y PERSPECTIVAS DE TRATAMIENTO DE LA COVID-19 CLINICAL CHARACTERIZATION AND TREATMENT PERSPECTIVES. COVID-19

tos cardiovasculares que se han asociado con covid-19 en las observaciones preliminares incluyen lesión miocárdica, especialmente en pacientes con infecciones graves, (Yang et al., 2020) miocarditis (Bonow y col, 2020) y miopericarditis con función sistólica reducida, (Inciardi y col, 2020) (Driggin y col, 2020) arritmias cardíacas, (Guan y col, 2020) insuficiencia cardíaca y diagnóstico erróneo como síndrome coronario agudo.

Los síntomas tienden a resolverse después de 10 días. (Wang y col, 2020) Sin embargo, la eliminación viral continúa a pesar de que los síntomas desaparecen. (Liu y col, 2020) (Woelfel y col, 2020) (Bai y col, 2020) (Wang y col, 2020) El desprendimiento viral de ARN de COVID-19 persiste durante aproximadamente 18 días (con hisopo nasofaríngeo) o 19 días a través de las heces. (Lo y col, 2020). Los casos graves continúan desprendiendo virus hasta 25 días después de que surgen los síntomas iniciales. Los casos severos también tienen 60 veces más carga viral que los casos leves. (Liu y col, 2020)

La identificación temprana de aquellos que padecen de manifestaciones graves permite tratamientos de apoyo optimizados inmediatos y un ingreso (o derivación) seguro y rápido a la unidad de cuidados intensivos de acuerdo con los requerimientos y protocolos regionales o nacionales. (Calvo y col, 2020)

Según el examen por imágenes, el 75% de estos pacientes presentaron neumonía bilateral, el 14% mostró moteado múltiple y opacidad en vidrio esmerilado y el 1% tenía neumotórax. Igualmente, el 17% desarrolló síndrome de dificultad respiratoria aguda, y de ellos el 11% empeoró en un corto período de tiempo y murió por insuficiencia orgánica múltiple. (Hui y col, 2018) (Biscayart y col, 2020)

Características patológicas

Las características patológicas de COVID-19 son muy similares a las observadas en la infección por SARS-CoV y MERS-CoV. (Ding y col, 2003) (Ng y col, 2016) Recientemente, Xu et al. informó las características patológicas del primer paciente que se sabe que murió por infección de SARS-CoV-2. Se obtuvieron muestras de biopsia del tejido pulmonar del paciente y se descubrió que las características patológicas de COVID-19 están relacionadas con el SDRA. Por ejemplo, se observó descamación evidente de neumocitos y formación de membrana hialina en el tejido pulmonar, lo que indica SDRA. (Xu, Z., Shi, L., & Wang, Y., 2020) Además, se observó infiltración inflamatoria mononuclear intersticial en el tejido pulmonar. Se observaron células gigantes multinucleadas con neumocitos agrandados atípicos caracterizados por núcleos grandes, nucléolos prominentes y citoplasma granular anfófilico en los espacios intraalveolares, lo que sugiere cambios similares a los citopáticos virales. (Wei y col, 2020) Sin embargo, la exploración normal en la etapa temprana de COVID-19 se puede encontrar en algunos pacientes cuando se diagnostica la enfermedad. (Chung y col, 2020)

Diagnóstico

Los objetivos de las pruebas de diagnóstico son detectar las causas frecuentes de neumonía temprana, para apoyar actividades de control de enfermedades y trabajar con laboratorios de referencia que pueden realizar la detección de coronavirus y la secuenciación dirigida. (Corman y col, 2020)

En el caso de una infección respiratoria aguda, la RT-PCR se utiliza comúnmente para identificar virus causales de secreciones respiratorias. (Corman y col, 2020) (WHO, 2020) La PCR cuantitativa de transcripción inversa (RT-qPCR) es una tecnología de diagnóstico biológico molecular basada en secuencias de ácido nucleico. (WHO, 2020) (Chu y col, 2020) Si bien su especificidad es casi del 100% por no haber reportado casos de falsos positivos o reactividad cruzada con otros virus u oligonucleótidos separados, (Corman y col, 2020) la sensibilidad es baja al 64%. (Ai y col, 2020) (Fang y col, 2020) (Xie y col, 2020)

Algunos estudios sugieren emplear tomografías computarizadas de tórax si la RT-PCR inicial es negativa. Las tomografías computarizadas tienen una sensibilidad del 98%, a pesar de una menor especificidad. (Ai y col, 2020) Las modalidades de imagen pueden servir como un sustituto para diagnosticar COVID-19. (Yoon y col, 2020)

Las tomografías computarizadas de tórax de los casos de COVID-19 se presentan con opacificación o consolidación de vidrio esmerilado bilateral. (Wang y col, 2020) Las opacificaciones son típicamente redondeadas y se presentan periféricamente en el área subpleural. (Wang y col, 2020) (Chung y col, 2020) Es dominante durante las primeras etapas y la consolidación se presenta en etapas posteriores. (Wang y col, 2020)

CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y PERSPECTIVAS DE TRATAMIENTO DE LA COVID-19 CLINICAL CHARACTERIZATION AND TREATMENT PERSPECTIVES. COVID-19

Se dispone de pruebas serológicas, las cuales se denominan pruebas rápidas debido a que se genera una reacción de respuesta en 15 a 30 min. Estas pruebas se basan en detectar la producción de anticuerpos por parte del ser humano en respuesta a la infección por el SARS-CoV-2. Estos anticuerpos pertenecen a los tipos IgG, conocido como anticuerpo de memoria y con capacidad protectora, y el tipo IgM, los cuales se producen como respuesta a una infección reciente. Ambos tipos de anticuerpos principalmente detectan las proteínas de la superficie del virus, tratando de bloquear su unión a los receptores de membrana. (Salas-Asencios y col, 2020).

Teniendo en cuenta las directrices establecidas por la Organización Panamericana de la Salud, la OMS y el Instituto Nacional de Salud, se utiliza para el diagnóstico de COVID19 el aspirado traqueal, sin embargo, en los casos en los cuales no sea posible la toma del examen, se tiene como segunda opción las muestras del tracto respiratorio superior como el aspirado nasofaríngeo y el hisopado laríngeo y orofaríngeo. (OMS, 2020) (INS, 2020).

Tratamiento

Actualmente, muchos medicamentos vienen siendo utilizados en pacientes infectados sintomáticos (enfermedad infecciosa), es decir en estudios “in vivo”, esperando lograr buenos resultados clínicos. Entre los medicamentos en evaluación para respuesta clínica se tienen: cloroquina e hidroxiclороquina, lopinavir/ritonavir, ribavirina, interferón beta, y sobre todo remdesivir. También están inhibidores de ACE 2, anticuerpos neutralizantes, tocilizumab (anti-IL 6). (Touret, F., & de Lamballerie, X. 2020) (Deveaux y col, 2020) (Lake, 2020).

La OMS ha lanzado el Ensayo clínico “Solidaridad”, el cual comparará cuatro opciones de tratamiento con el estándar de atención, para evaluar su efectividad relativa contra COVID-19. (OMS, 2020) El Ensayo de Solidaridad tiene como objetivo descubrir rápidamente si alguno de los medicamentos retarda la progresión de la enfermedad o mejora la supervivencia. (OMS, 2020) A partir del 21 de abril de 2020, más de 100 países están trabajando juntos para encontrar terapias efectivas lo antes posible. (OMS, 2020).

Remdesivir

Remdesivir es un profármaco de un análogo de nucleótido que se metaboliza intracelularmente a un análogo de trifosfato de adenosina que inhibe las ARN polimerasas virales. (Wit y col 2020) Sheahan y col 2020; (Wang, M y col 2020) Se ha probado en ocasiones anteriores como tratamiento contra el ébola. (OMS 2020. Este fármaco posee actividad antiviral frente a un número amplio de virus ARN, entre los que se incluyen SARS-CoV y MERS-CoV. (Prompetchara, E., Ketloy, C. y Palaga, T. 2020) (Li y col 2020) (Ko y col 2020). Recientemente Wang et al., utilizando cultivos de células Vero E6, demostró que remdesivir inhibió in vitro la replicación del SARS-CoV-2. (Wang M., y col 2020).

Datos preliminares del ensayo controlado aleatorizado Adaptive COVID-19 Treatment Trial (ACTT), del National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) de Estados Unidos, orientan a que el fármaco acorta el tiempo de recuperación en algunos pacientes. Es con base en estos datos preliminares, que la FDA emitió la autorización ya descrita. (FDA, 2020).

Lopinavir/ritonavir

Un candidato a medicamento antiviral es una combinación de los inhibidores de la proteasa del VIH lopinavir y ritonavir. El lopinavir, que actúa contra la proteasa viral 3CL, tiene una actividad antiviral modesta contra el SARS-CoV-2. (Sheahan y col, 2020) Junto con ritonavir, que aumenta la biodisponibilidad del fármaco. (Baden, L. R., & Rubin, E. J., 2020) El uso de ambos antivirales se plantea en COVID-19 como resultado de su anterior utilidad frente a SARS-CoV y MERS-CoV. No existe evidencia actual que sustente su uso y los primeros trabajos realizados indican que puede no tener influencia sobre la mortalidad de estos pacientes. (Cao y col, 2020).

Existen ensayos mediante los cuales se pretende establecer y confirmar si ese tratamiento es beneficioso para los pacientes de COVID 19. Aunque algunos experimentos de laboratorio parecen indicar que esa combinación podría ser efectiva contra la COVID-19, los estudios realizados hasta la fecha en pacientes con COVID 19 no han sido concluyentes. (OMS, 2020).

CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y PERSPECTIVAS DE TRATAMIENTO DE LA COVID-19 CLINICAL CHARACTERIZATION AND TREATMENT PERSPECTIVES. COVID-19

Cloroquina/ Hidroxicloroquina

La cloroquina y la hidroxicloroquina, antipalúdicos y moduladores autoinmunes, han sido consideradas recientemente como medicamentos que cuentan con un amplio potencial antiviral. (Vincent y col 2020) La posible utilidad de la hidroxicloroquina (HQ) frente a coronavirus ya fue descrita en la epidemia por SARS-CoV. (Salas-Asencios y col, 2020) En estudios previos con SARS-CoV, se determinó que la cloroquina bloquea la infección viral al aumentar el pH endosómico requerido para la fusión virus/ membrana celular. (Vincente y col, 2020).

Este derivado de la cloroquina tiene una estructura molecular similar al de la quinina (compuesto natural extraído del árbol de la quina que se encuentra en el escudo nacional del Perú), pero no se hace a partir de ella. (Salas-Asencios y col, 2020) Dicha molécula alcaliniza el medio dificultando la acción del fagolisosoma viral y, por lo tanto, enlentece o dificulta la replicación de coronavirus. Recientemente se ha demostrado su utilidad in vitro contra el SARS-CoV-2. (Wang, M y col, 2020).

En China y Francia se han realizado estudios a escala reducida que parecen indicar que el fosfato de cloroquina podría ser beneficioso contra la neumonía causada por la COVID 19, aunque es necesario confirmar esos resultados mediante ensayos aleatorizados. (OMS, 2020).

Se debe prestar atención a los posibles efectos secundarios, ya sea en administración individual o en combinación con otros fármacos. (Wang. M y col, 2020) (Gautret et al., 2020).

Interferón beta

El uso de interferón en el contexto de infección por coronavirus tiene como principal objetivo mitigar la posible disrupción que en esta vía de respuesta innata produce el virus. Bajo este mismo criterio se utilizó en anteriores epidemias por coronavirus ofreciendo resultados controvertidos. (García-Salido A., 2020).

El 15 de octubre de 2020 se publicaron los resultados provisionales del ensayo Solidaridad. De acuerdo con estos resultados provisionales, ni la hidroxicloroquina y la combinación lopinavir/ritonavir reducen la mortalidad en los enfermos de COVID-19 hospitalizados o dan lugar a una disminución muy leve. Por consiguiente, los investigadores del ensayo Solidaridad han interrumpido estos tratamientos.(OMS, 2020).

Se debe mencionar claramente que en la actualidad no existe un tratamiento antiviral de elección. (Yi y col, 2020) Las medidas de soporte siguen siendo necesarias. (Touret & De Lamballerie, 2020).

Anticuerpos neutralizantes contra SARS-CoV-2

Se trata del desarrollo de un anticuerpo neutralizante dirigido a la proteína espiga (S) del SARS-CoV-2, proporcionando inmunidad pasiva a la enfermedad.(Kruse, R. L. 2020) El anticuerpo que se informó que se aisló en el IIBR es monoclonal, lo que significa que se derivó de una sola célula recuperada y por lo tanto, tiene un valor potencialmente más potente para producir un tratamiento.(IIBR, 2020) Se informó que las vacunas de la subunidad de la proteína S viral produjeron títulos de anticuerpos neutralizantes más altos y una protección más completa que las vacunas SARS-CoV atenuadas in vivo, la proteína S de longitud completa y la proteína S a base de ADN. Colectivamente, la proteína S es el sitio objetivo preferido en el desarrollo de la vacuna SARS / MERS, y la misma estrategia puede ser potencialmente útil en el desarrollo de vacunas SARS-CoV-2. (Liu, C. et al., 2020) .

Vacunas

La tasa de mutación del nuevo coronavirus es muy alta, por lo cual es complicado encontrar antígenos comunes que produzcan memoria. Las tasas de mutación han disminuido con el transcurrir del tiempo, a menudo que se secuencian el genoma del virus. (Saavedra-Camacho, J. L., & Iglesias-Osores, S., 2020). En la historia de las vacunas, las vacunas COVID-19 se han acelerado a una velocidad inimaginable. Actualmente, hay 184 vacunas candidatas en desarrollo preclínico y 104 en etapas clínicas de desarrollo. (WHO, 2021).

Los datos recientes indican que hay 18 vacunas COVID-19 aprobadas y que se utilizan actualmente en todo el mundo. (WHO, 2021) Las vacunas COVID-19 se dividen en cuatro categorías principales que utilizan diferentes plataformas: vacunas de virus completo, vacunas a base de proteínas, vacunas de vectores virales y vacunas de ácido nucleico. (Nagy, A., & Alhatlani, B. 2021).

CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y PERSPECTIVAS DE TRATAMIENTO DE LA COVID-19 CLINICAL CHARACTERIZATION AND TREATMENT PERSPECTIVES. COVID-19

Vacunas de virus completo

Las vacunas de virus completo utilizan una forma debilitada (atenuada) o inactivada del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2) para activar la inmunidad protectora. Las vacunas vivas atenuadas utilizan una forma debilitada del virus, que aún puede crecer y replicarse, pero no causa enfermedad. (WHO, 2021) Las vacunas inactivas contienen virus cuyo material genético ha sido destruido por el calor, los productos químicos o la radiación, por lo que no pueden infectar células y replicarse, pero pueden desencadenar una respuesta inmunitaria. (Gao y col 2020).

Aunque su inmunogenicidad es de espectro más amplio, los títulos de anticuerpos alcanzados pueden ser menores que con las de RNA y la reactividad puede ser mayor que las de subunidades. Sin embargo, tienen otras ventajas como que son las de tecnología de producción más sencilla, por lo que pueden ser una buena opción para situaciones de demanda aumentada. (Iversen, P. L., & Bavari, S, 2021) . Al menos dos vacunas candidatas inactivadas contra el SARS-CoV-2 han sido aprobadas para uso de emergencia. (WHO, 2021).

Vacunas proteicas

Las vacunas de subunidades proteicas son las que mayor número representan dentro de los diseños vacunales que se están explorando frente a la COVID-19 representando una tasa de 32%. (Lejarazu Leonardo, R. O., & Muñoz, I. S., 2021).

Hay dos tipos de vacunas a base de proteínas, es decir, subunidades y vacunas de partículas similares a virus. (Callaway, E, 2020) Las vacunas de subunidades proteicas consisten en fragmentos antigénicos virales producidos por técnicas de proteínas recombinantes. (Hsieh y col 2020)]. Actualmente hay 33 vacunas candidatas a la subunidad proteica del SARS-CoV-2 en desarrollo clínico. (WHO, 2021).

Más allá de las vacunas de subunidades, otras vacunas candidatas contra el SARS-CoV-2 basadas en proteínas utilizan capas de virus vacías que imitan la estructura del coronavirus, pero no son infecciosas porque carecen de material genético; denominadas “partículas similares a virus”. (Callaway, E 2020).

Vacuna de vector viral

Las vacunas basadas en vectores virales utilizan un principio muy similar a las vacunas de tipo RNA. Se basan igualmente en la producción dentro de las células humanas de un antígeno a partir de material genético (DNA de cadena doble o RNA) que se suministra a través de la vacuna. (Lejarazu Leonardo, R. O., & Muñoz, I. S 2021).

El vector viral actúa como un sistema de administración, proporcionando un medio para invadir la célula e insertar el código para los antígenos del SARS-CoV-2. El virus utilizado como vector se debilita químicamente para que no pueda causar la enfermedad, de esta manera, el cuerpo puede montar una respuesta inmune de manera segura. (Lemaire, D., Barbosa, T., & Rihet, P 2012) (Rauch y col 2018) Utilizar dos vectores virales diferentes para las vacunas que requieren doble dosis es una aproximación conceptualmente interesante que persigue evitar el efecto de posibles anticuerpos generados contra el vector en la primera dosis que puedan bloquear ese mismo vector vírico en la segunda dosis. (Lejarazu Leonardo, R. O., & Muñoz, I. S 2021).

Vacunas de ácido nucleico

Las vacunas de ácido nucleico del SARS-CoV-2 utilizan instrucciones genéticas, en forma de ácido desoxirribonucleico (ADN) o ácido ribonucleico (ARN), para una proteína del SARS-CoV-2. Las vacunas de ADN utilizan un fragmento de ADN que codifica el antígeno, que primero se inserta en un plásmido bacteriano. (Ndwandwe, D. y Wiysonge, CS 2021) Los plásmidos pueden replicar el ADN cromosómico principal de forma independiente y proporcionan una herramienta sencilla para transferir genes entre células. (Rauch y col 2018).

Las vacunas de ARN, por otro lado, codifican el antígeno de interés en un ARN mensajero (ARNm) o ARN autoamplificador, que es una plantilla molecular utilizada por las fábricas celulares para producir proteínas.(Frederiksen y col 2020) (Rauch y col 2018).

CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y PERSPECTIVAS DE TRATAMIENTO DE LA COVID-19 CLINICAL CHARACTERIZATION AND TREATMENT PERSPECTIVES. COVID-19

El ARN puede inyectarse por sí mismo, encapsularse dentro de nanopartículas o introducirse en las células utilizando algunas de las mismas técnicas desarrolladas para las vacunas de ADN. Una vez que el ADN o ARN está dentro de la célula y comienza a producir antígenos, estos se muestran en su superficie, donde pueden ser detectados por el sistema inmunológico, lo que desencadena una respuesta. (Ndwandwe, D. y Wiysonge, CS 2021) Varias vacunas de ARNm contra el SARS-CoV-2 han sido aprobadas para uso de emergencia. (WHO, 2021).

Los avances recientes en el desarrollo de la vacuna COVID-19 han indicado que las innovaciones en investigación son acumulativas y se basan en el conocimiento ya existente. En la historia de las vacunas, las vacunas COVID-19 se han acelerado a una velocidad inimaginable. A mediados de 2021, se habían administrado más de tres mil millones de dosis de vacunas COVID-19 en todo el mundo, y el 24% de la población mundial había recibido al menos una dosis de la vacuna COVID-19. . (Ndwandwe, D. y Wiysonge, CS 2021).

2. Referencias

- Ai, T., Yang, Z., Hou, H., Zhan, C., Chen, C., Lv, W., ... & Xia, L. (2020). Correlation of chest CT and RT-PCR testing in coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: a report of 1014 cases. *Radiology*, 200642.
- Baden, L. R., & Rubin, E. J. (2020). Covid-19—the search for effective therapy
- Bai, Y., Yao, L., Wei, T., Tian, F., Jin, D. Y., Chen, L., & Wang, M. (2020). Presumed asymptomatic carrier transmission of COVID-19. *Jama*, 323(14), 1406-1407.
- Bernheim, A., Mei, X., Huang, M., Yang, Y., Fayad, Z. A., Zhang, N., ... & Li, S. (2020). Chest CT findings in coronavirus disease-19 (COVID-19): relationship to duration of infection. *Radiology*, 200463.
- Biscayart, C., Angeleri, P., Lloveras, S., Chaves, T. D. S. S., Schlagenhauf, P., & Rodríguez-Morales, A. J. (2020). The next big threat to global health? 2019 novel coronavirus (2019-nCoV): What advice can we give to travellers?—Interim recommendations January 2020, from the Latin-American society for Travel Medicine (SLAMV). *Travel medicine and infectious disease*, 33, 101567.
- Bonow, R. O., Fonarow, G. C., O’Gara, P. T., & Yancy, C. W. (2020). Association of coronavirus disease 2019 (COVID-19) with myocardial injury and mortality. *JAMA cardiology*.
- Cai, J. H., Wang, X. S., Ge, Y. L., Xia, A. M., Chang, H. L., Tian, H., ... & Zeng, J. S. (2020). First case of 2019 novel coronavirus infection in children in Shanghai. *Zhonghua er ke za zhi= Chinese journal of pediatrics*, 58, E002.
- Calvo, C., López-Hortelano, MG, de Carlos Vicente, JC, Martínez, JLV, y de trabajo de la Asociación, G. (2020). Recomendaciones sobre el manejo clínico de la infección por COVID-19 por el «nuevo coronavirus» SARS-CoV2. Grupo de trabajo de la Asociación Española de Pediatría. *Anales de Pediatría* (Edición en inglés).
- Cao, B., Wang, Y., Wen, D., Liu, W., Wang, J., Fan, G., ... & Li, X. (2020). A trial of lopinavir–ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. *New England Journal of Medicine*.
- Callaway, E. (2020). The race for coronavirus vaccines: a graphical guide. *Nature*, 576-577.
- Catharine, I. P., Hilary, D. M., & Anthony, S. F. (2020). Coronavirus Infections-More than just the common cold. *JAMA*, 10.
- Corman, V. M., Landt, O., Kaiser, M., Molenkamp, R., Meijer, A., Chu, D. K., ... & Mulders, D. G. (2020). Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. *Eurosurveillance*, 25(3), 2000045.
- Chan, J. F. W., Yuan, S., Kok, K. H., To, K. K. W., Chu, H., Yang, J., ... & Tsoi, H. W. (2020). A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *The Lancet*, 395(10223), 514-523.
- Chen, H., Guo, J., Wang, C., Luo, F., Yu, X., Zhang, W., ... & Liao, J. (2020). Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *The Lancet*, 395(10226), 809-815.
- Chen, Z. M., Fu, J. F., Shu, Q., Chen, Y. H., Hua, C. Z., Li, F. B., ... & Wang, Y. S. (2020). Diagnosis and treatment recommendations for pediatric respiratory infection caused by the 2019 novel coronavirus. *World journal of pediatrics*, 1-7.
- Chica-Meza, C., Peña-López, L. A., Villamarín-Guerrero, H. F., Moreno-Collazos, J. E., Rodríguez-Corredor, L. C., Lozano, W. M., & Vargas-Ordoñez, M. P. (2020). Cuidado Respiratorio En Covid-19. *Acta Colombiana de Cuidado Intensivo*.
- Chu, D. K., Pan, Y., Cheng, S. M., Hui, K. P., Krishnan, P., Liu, Y., ... & Peiris, M. (2020). Molecular diagnosis of a novel coronavirus (2019-nCoV) causing an outbreak of pneumonia. *Clinical chemistry*, 66(4), 549-555.
- Chung, M., Bernheim, A., Mei, X., Zhang, N., Huang, M., Zeng, X., ... & Jacobi, A. (2020). CT imaging features of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV). *Radiology*, 295(1), 202-207.
- Devaux, CA, Rolain, JM, Colson, P y Raoult, D. (2020). Nuevas ideas sobre los efectos antivirales de la cloroquina contra el coronavirus: ¿qué esperar para COVID-19?. *Revista internacional de agentes antimicrobianos*, 105938.
- de Wilde AH, Snijder EJ, Kikkert M., van Hemert MJ (2017) Factores de host en la replicación del coronavirus. En: Tripp R., Tompkins S. (eds) *Roles of Host Gen and Non-coding RNA Expression in Virus Infection*. Temas actuales en microbiología e inmunología, vol 419. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/82_2017_25
- de Wit, E., Feldmann, F., Cronin, J., Jordan, R., Okumura, A., Thomas, T., ... & Feldmann, H. (2020). Prophylactic and therapeutic remdesivir (GS-5734) treatment in the rhesus macaque model of MERS-CoV infection. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 117(12), 6771-6776.
- Ding, Y., Wang, H., Shen, H., Li, Z., Geng, J., Han, H., ... & Lu, Y. (2003). The clinical pathology of severe acute respiratory syndrome (SARS): a report from China. *The Journal of Pathology: A Journal of the Pathological Society of Great Britain and Ireland*, 200(3), 282-289.
- Driggin, E., Madhavan, M. V., Bikdeli, B., Chuich, T., Laracy, J., Biondi-Zoccai, G., ... & Brodie, D. (2020). Cardiovascular Considerations for Patients, Health Care Workers, and Health Systems During the COVID-19 Pandemic. *Journal of the American College of Cardiology*, 75(18), 2352-2371.
- Él, X., Lau, EH, Wu, P., Deng, X., Wang, J., Hao, X., ... & Mo, X. (2020). Dinámica temporal en la eliminación viral y la transmisibilidad de COVID-19. *Medicina natural*, 1-4.

CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y PERSPECTIVAS DE TRATAMIENTO DE LA COVID-19 CLINICAL CHARACTERIZATION AND TREATMENT PERSPECTIVES. COVID-19

- Eq. ed. de Eurosurveillance. (2020). Nota de los editores: novela coronavirus (2019-nCoV). Eurosurveillance , 25 (3), 2001231.
- Europa Press (16 de marzo de 2020) La vacuna para el coronavirus podría llegar en menos de 90 días. América Economía. Recuperado el 25 de marzo 2020 de <https://clustersalud.americaeconomia.com/farmaceuticas/la-vacuna-para-el-coronavirus-podria-llegar-en-menos-de-90-dias>
- Fang, Y., Zhang, H., Xie, J., Lin, M., Ying, L., Pang, P., & Ji, W. (2020). Sensitivity of chest CT for COVID-19: comparison to RT-PCR. *Radiology*, 200432.
- Frederiksen, L. S. F., Zhang, Y., Foged, C., & Thakur, A. (2020). The long road toward COVID-19 herd immunity: vaccine platform technologies and mass immunization strategies. *Frontiers in immunology*, 11.
- García-Salido, A. (2020, April). Revisión Narrativa Sobre La Respuesta Inmunitaria Frente A Coronavirus: Descripción General, Aplicabilidad Para Sars-Cov2 E Implicaciones Terapéuticas. In *Anales de Pediatría*. Elsevier Doyma.
- Gao, Q., Bao, L., Mao, H., Wang, L., Xu, K., Yang, M., ... & Qin, C. (2020). Development of an inactivated vaccine candidate for SARS-CoV-2. *Science*, 369(6499), 77-81.
- Gautret, P., Lagier, J. C., Parola, P., Meddeb, L., Mailhe, M., Doudier, B., ... & Honoré, S. (2020). Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *International journal of antimicrobial agents*, 105949.
- Giacomelli, A., Pezzati, L., Conti, F., Bernacchia, D., Siano, M., & Oreni, L. Self-reported olfactory and taste disorders in SARS-CoV-2 patients: a cross-sectional study [published online March 26, 2020]. *Clin Infect Dis*.
- Guan, W. J., Ni, Z. Y., Hu, Y., Liang, W. H., Ou, C. Q., He, J. X., ... & Du, B. (2020). Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China. *MedRxiv*.
- Guan, W. J., Ni, Z. Y., Hu, Y., Liang, W. H., Ou, C. Q., He, J. X., ... & Du, B. (2020). Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *New England journal of medicine*, 382(18), 1708-1720.
- Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., ... & Cheng, Z. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The lancet*, 395(10223), 497-506.
- Hui, D. S., Azhar, E. I., Kim, Y. J., Memish, Z. A., Oh, M. D., & Zumla, A. (2018). Middle East respiratory syndrome coronavirus: risk factors and determinants of primary, household, and nosocomial transmission. *The Lancet Infectious Diseases*, 18(8), e217-e227.
- Hummel, T., Whitcroft, K. L., Andrews, P., Altundag, A., Cinghi, C., Costanzo, R. M., ... & Haehner, A. (2017). Position paper on olfactory dysfunction. *Rhinology. Supplement*, 54(26).
- Hsieh, CL, Goldsmith, JA, Schaub, JM, DiVenere, AM, Kuo, HC, Javanmardi, K., ... y McLellan, JS (2020). Diseño basado en la estructura de picos de SARS-CoV-2 estabilizados por perfusión. *Science* , 369 (6510), 1501-1505.
- Inciardi, R. M., Lupi, L., Zaccone, G., Italia, L., Raffo, M., Tomasoni, D., ... & Maroldi, R. (2020). Cardiac involvement in a patient with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA cardiology*.
- Istitute for Biological research (IIBR). 2020. Avance Mundial: los científicos del instituto israelí han logrado aislar un anticuerpo mononuclear específico que puede neutralizar eficazmente COVID19. Recuperado: <https://www.reuters.com/article/us-health-coronavirus-israel-treatment/israel-isolates-coronavirus-antibody-in-significant-breakthrough-minister-idUSKBN22G2WT>
- Instituto Nacional de Salud. (2020). Instructivo para la vigilancia en salud pública intensificada de infección respiratoria aguda asociada al nuevo coronavirus 2019 (COVID-19). Recuperado: https://sanmarcossucre.micolombiadigital.gov.co/sites/sanmarcossucre/content/files/000307/15326_anexo_-_instructivo-vigilancia-covid-v8-26032020.pdf
- Iversen, P. L., & Bavari, S. (2021) Inactivated COVID-19 vaccines to make a global impact. *The Lancet Infectious Diseases*, 21(6), 746-748.
- Ji, Y., Ma, Z., Peppelenbosch, M. P., & Pan, Q. (2020). Potential association between COVID-19 mortality and health-care resource availability. *The Lancet Global Health*, 8(4), e480.
- Ko, W. C., Rolain, J. M., Lee, N. Y., Chen, P. L., Huang, C. T., Lee, P. I., & Hsueh, P. R. (2020). Arguments in favour of remdesivir for treating SARS-CoV-2 infections. *International journal of antimicrobial agents*.
- Kruse, R. L. (2020). Therapeutic strategies in an outbreak scenario to treat the novel coronavirus originating in Wuhan, China. *F1000Research*, 9.
- Lake, M. A. (2020). What we know so far: COVID-19 current clinical knowledge and research. *Clinical Medicine*, 20(2), 124.
- Lauer, S. A., Grantz, K. H., Bi, Q., Jones, F. K., Zheng, Q., Meredith, H. R., ... & Lessler, J. (2020). The incubation period of coronavirus disease 2019 (COVID-19) from publicly reported confirmed cases: estimation and application. *Ann Intern Med*, 10, M20-0504.
- Lejarazu Leonardo, R. O., & Muñoz, I. S. (2021). Estado actual de las vacunas frente a la COVID-19.
- Lemaire, D., Barbosa, T., & Rihet, P. (2012). Coping with genetic diversity: the contribution of pathogen and human genomics to modern vaccinology. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 45, 376-385.
- Li, G., Fan, Y., Lai, Y., Han, T., Li, Z., Zhou, P., ... & Zhang, Q. (2020). Coronavirus infections and immune responses. *Journal of medical virology*, 92(4), 424-432.
- Li, Q., Guan, X., Wu, P., Wang, X., Zhou, L., Tong, Y., ... & Xing, X. (2020). Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *New England Journal of Medicine*.
- Li, X., Li, AJ y Du, B. (2021). COVID-19. *Investigación de células madre* , 55 , 102468.
- Liu, C., Zhou, Q., Li, Y., Garner, LV, Watkins, SP, Carter, LJ, ... y Albaiu, D. (2020). Investigación y desarrollo de agentes terapéuticos y vacunas para COVID-19 y enfermedades relacionadas con el coronavirus humano.
- Liu, Y., Ning, Z., Chen, Y., Guo, M., Liu, Y., Gali, N. K., ... & Liu, X. (2020). Aerodynamic characteristics and RNA concentration of SARS-CoV-2 aerosol in Wuhan hospitals during COVID-19 outbreak. *BioRxiv*.
- Liu, Y., Yan, L. M., Wan, L., Xiang, T. X., Le, A., Liu, J. M., ... & Zhang, W. (2020). Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19. *The Lancet Infectious Diseases*.
- Lo, I. L., Lio, C. F., Cheong, H. H., Lei, C. I., Cheong, T. H., Zhong, X., ... & Sin, N. N. (2020). Evaluation of SARS-CoV-2 RNA shedding in clinical specimens and clinical characteristics of 10 patients with COVID-19 in Macau. *International Journal of Biological Sciences*, 16(10), 1698.
- Lovato, A., de Filippis, C. y Marioni, G. (2020). Síntomas de las vías respiratorias superiores en la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19). *American Journal of Otolaryngology*.
- Mizumoto, K., Kagaya, K., Zarebski, A., & Chowell, G. (2020). Estimating the asymptomatic proportion of coronavirus disease 2019 (COVID-19) cases on board the Diamond Princess cruise ship, Yokohama, Japan, 2020. *Eurosurveillance*, 25(10), 2000180.
- Mo, P., Xing, Y., Xiao, Y., Deng, L., Zhao, Q., Wang, H., ... & Luo, M. (2020). Clinical characteristics of refractory COVID-19 pneumonia in Wuhan, China. *Clinical Infectious Diseases*.

CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y PERSPECTIVAS DE TRATAMIENTO DE LA COVID-19 CLINICAL CHARACTERIZATION AND TREATMENT PERSPECTIVES. COVID-19

- Nagy, A., & Alhatlani, B. (2021). An overview of current COVID-19 vaccine platforms. *Computational and structural biotechnology journal*.
- Ndwanjwe, D. y Wiysonge, CS (2021). Vacunas para COVID-19. Opinión actual en inmunología .
- Ng, D. L., Al Hosani, F., Keating, M. K., Gerber, S. I., Jones, T. L., Metcalfe, M. G., ... & Mutei, M. A. (2016). Clinicopathologic, immunohistochemical, and ultrastructural findings of a fatal case of Middle East respiratory syndrome coronavirus infection in the United Arab Emirates, April 2014. *The American journal of pathology*, 186(3), 652-658.
- Ng, O. T., Marimuthu, K., Chia, P. Y., Koh, V., Chiew, C. J., De Wang, L., ... & Lye, D. C. (2020). SARS-CoV-2 infection among travelers returning from Wuhan, China. *New England Journal of Medicine*, 382(15), 1476-1478.
- Nishiura, H., Kobayashi, T., Miyama, T., Suzuki, A., Jung, S., Hayashi, K., ... & Linton, N. M. (2020). Estimation of the asymptomatic ratio of novel coronavirus infections (COVID-19). *medRxiv*.
- Organización Mundial de la Salud (2020). Ensayo clínico "solidaridad" para tratamientos con COVID-19. Recuperado de <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/global-research-on-novel-coronavirus-2019-ncov/solidarity-clinical-trial-for-covid-19-treatments>
- OMS (Organización Mundial de la Salud). 2020. Draft landscape of COVID-19 candidate vaccines. Recuperado de <https://www.who.int/who-documents-detail/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>
- Organización Mundial de la Salud. (2020). Coronavirus. Recuperado de <https://www.who.int/health-topics/coronavirus>
- Organización Mundial de la Salud (2020). Enfermedad por Coronavirus (COVID-19) Pandemia. Recuperado el 11 de marzo del 2020 de <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
- Organización Mundial de la Salud (2020). Enfermedad por Coronavirus (COVID-19) Informes de la situación. Recuperado de <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports/>
- Organización Panamericana de la Salud (2020). Directrices provisionales de bioseguridad de laboratorio para el manejo y transporte de muestras asociadas al nuevo coronavirus 20191 (2019-nCoV). Recuperado de <https://www.paho.org/es/documentos/directrices-provisionales-bioseguridad-laboratorio-para-manejo-transporte-muestras>
- Paules, C. I., Marston, H. D., & Fauci, A. S. (2020). Coronavirus infections—more than just the common cold. *Jama*, 323(8), 707-708.
- Perlman, S. (2020). Another Decade, Another Coronavirus. *The England Journal of Medicine*, 382:760-762
- Pung, R., Chiew, CJ, Young, BE, Chin, S., Chen, MI, Clapham, HE, ... & Low, M. (2020). Investigación de tres grupos de COVID-19 en Singapur: implicaciones para la vigilancia y las medidas de respuesta. *The Lancet*.
- Prompetchara, E., Ketloy, C. y Palaga, T. (2020). Respuestas inmunitarias en COVID-19 y posibles vacunas: lecciones aprendidas de la epidemia de SARS y MERS. *Asian Pac J Allergy Immunol* , 38 (1), 1-9.
- Rauch, S., Jasny, E., Schmidt, KE y Petsch, B. (2018). Nuevas tecnologías de vacunas para combatir situaciones de brotes. *Fronteras en inmunología* , 9 , 1963.
- Saavedra-Camacho, J. L., & Iglesias-Osores, S. (2020). Carrera contra el tiempo: creación de una vacuna contra la COVID-19. *Universidad Médica Pinareña*, 16(3)
- Salas-Asencios, R., Iannacone-Oliver, J., Guillén-Oneeglio, A., Tantaléan-Da Fieno, J., Alvaríño-Flores, L., Castañeda-Pérez, L., & de León, L. C. P. (2020). CORONAVIRUS COVID-19: CONOCIENDO AL CAUSANTE DE LA PANDEMIA. *The Biologist*, 18(1).
- Song, Y., Liu, P., Shi, X. L., Chu, Y. L., Zhang, J., Xia, J., ... & Wang, M. Y. (2020). SARS-CoV-2 induced diarrhoea as onset symptom in patient with COVID-19. *Gut*, 69(6), 1143-1144.
- Sheahan, T. P., Sims, A. C., Leist, S. R., Schäfer, A., Won, J., Brown, A. J., ... & Spahn, J. E. (2020). Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. *Nature Communications*, 11(1), 1-14.
- Shen, K., Yang, Y., Wang, T., Zhao, D., Jiang, Y., Jin, R., ... & Shang, Y. (2020). Diagnosis, treatment, and prevention of 2019 novel coronavirus infection in children: experts' consensus statement. *World journal of pediatrics*, 1-9.
- Temmel, A. F., & Quint, C. (2002). Schickinger-Fischer, B. Characteristics of olfactory disorders in relation to major causes of olfactory loss. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 128, 635-641.
- Tindale, L., Coombe, M., Stockdale, J. E., Garlock, E., Lau, W. Y. V., Saraswat, M., ... & Colijn, C. (2020). Transmission interval estimates suggest pre-symptomatic spread of COVID-19. *MedRxiv*.
- Touret, F., & de Lamballerie, X. (2020). Of chloroquine and COVID-19. *Antiviral Research*, 104762.
- US Department of Health and Human Service, Food and Drug Administration. (2020) Actualización sobre el coronavirus (COVID-19): La FDA emite una Autorización de Uso Urgente para posible tratamiento del COVID-19. Recuperado de <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/actualizacion-sobre-el-coronavirus-covid-19-la-fda-emite-una-autorizacion-de-uso-urgente-para>
- Vincent, MJ, Bergeron, E., Benjannet, S., Erickson, BR, Rollin, PE, Ksiazek, TG, ... & Nichol, ST (2005). La cloroquina es un potente inhibidor de la infección y propagación del coronavirus por SARS. *Virology journal*, 2 (1), 69.
- Wang, D., Hu, B., Hu, C., Zhu, F., Liu, X., Zhang, J., ... & Zhao, Y. (2020). Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *Jama*, 323(11), 1061-1069.
- Wang, L., Gao, Y. H., Lou, L. L., & Zhang, G. J. (2020). The clinical dynamics of 18 cases of COVID-19 outside of Wuhan, China. *European Respiratory Journal*, 55(4).
- Wang, M., Cao, R., Zhang, L., Yang, X., Liu, J., Xu, M., ... & Xiao, G. (2020). Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell research*, 30(3), 269-271.
- Wang, S., Kang, B., Ma, J., Zeng, X., Xiao, M., Guo, J., ... & Xu, B. (2020). A deep learning algorithm using CT images to screen for Corona Virus Disease (COVID-19). *MedRxiv*.
- Wei, M., Yuan, J., Liu, Y., Fu, T., Yu, X., & Zhang, Z. J. (2020). Novel coronavirus infection in hospitalized infants under 1 year of age in China. *Jama*, 323(13), 1313-1314.
- Woelfel, R., Corman, V. M., Guggemos, W., Seilmaier, M., Zange, S., Mueller, M. A., ... & Bleicker, T. (2020). Clinical presentation and virological assessment of hospitalized cases of coronavirus disease 2019 in a travel-associated transmission cluster. *MedRxiv*.
- World Health Organization. (2020). Global Surveillance for human infection with novel coronavirus (2019-nCoV) : interim guidance, 31 January 2020 (No. WHO/2019-nCoV/SurveillanceGuidance/2020.3). World Health Organization.
- WHO: COVID-19 Vaccine Tracker and Landscape. 2021 <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>. Recuperado de <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>
- Xie, X., Zhong, Z., Zhao, W., Zheng, C., Wang, F., & Liu, J. (2020). Chest CT for typical 2019-nCoV pneumonia: relationship to negative RT-PCR testing. *Radiology*, 200343.

CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y PERSPECTIVAS DE TRATAMIENTO DE LA COVID-19 CLINICAL CHARACTERIZATION AND TREATMENT PERSPECTIVES. COVID-19

Xu, Z., Shi, L., & Wang, Y. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome [published online ahead of print February 18, 2020]. *Lancet Respir Med*.

Yang, X., Yu, Y., Xu, J., Shu, H., Liu, H., Wu, Y., ... & Wang, Y. (2020). Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *The Lancet Respiratory Medicine*.

Yi, Y., Lagniton, P. N., Ye, S., Li, E., & Xu, R. H. (2020). COVID-19: what has been learned and to be learned about the novel coronavirus disease. *International journal of biological sciences*, 16(10), 1753.

Yoon, S. H., Lee, K. H., Kim, J. Y., Lee, Y. K., Ko, H., Kim, K. H., ... & Kim, Y. H. (2020). Chest radiographic and CT findings of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19): analysis of nine patients treated in Korea. *Korean journal of radiology*, 21(4), 494-500.

Zhang, J. J., Dong, X., Cao, Y. Y., Yuan, Y. D., Yang, Y. B., Yan, Y. Q., ... & Gao, Y. D. (2020). Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy*.

Zhou, F., Yu, T., Du, R., Fan, G., Liu, Y., Liu, Z., ... & Guan, L. (2020). Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The lancet*.

CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y PERSPECTIVAS DE TRATAMIENTO DE LA COVID-19 CLINICAL CHARACTERIZATION AND TREATMENT PERSPECTIVES. COVID-19