

A FONDO

Aspectos clínicos de la COVID-19

Dr. José Luis Mostaza

Jefe del Servicio de Medicina Interna del Hospital de León

Resumen

La transmisión del SARS-CoV-2 generalmente ocurre por gotitas respiratorias de diferente tamaño. Los síntomas de presentación suelen incluir fiebre, tos, astenia, mialgia o disnea. La mayoría de las personas infectadas son asintomáticas o tienen una enfermedad leve, pero una minoría desarrolla insuficiencia respiratoria progresiva que requiere hospitalización y soporte respiratorio. El tratamiento es fundamentalmente de soporte, sin embargo, en pacientes hospitalizados, algunos agentes antivirales directos (administrados durante los primeros días de la infección) y el tratamiento inmunomodulador con esteroides y bloqueadores de citocinas (en el periodo de hiperinflamación), pueden mejorar el pronóstico. No obstante, se necesitan nuevas moléculas antivirales frente a SARS-CoV-2, con buena tolerancia y que se puedan administrar por vía oral, para evitar la progresión de la enfermedad, prevenir el contagio en pacientes de riesgo y cortar la cadena de transmisión. La duración exacta de la inmunidad después de la infección natural o la vacunación aún espera un estudio de seguimiento a largo plazo. Después de una COVID aguda, un número significativo de pacientes desarrollan diversos síntomas persistentes que, en la mayoría de personas, mejoran espontáneamente a lo largo de las semanas o meses siguientes.

La pandemia de COVID-19 ha provocado millones de infecciones en todo el mundo, con morbi-mortalidad significativa, y generado una tensión extrema en los sistemas sanitarios y económicos. La buena noticia es la aparición de vacunas muy eficaces que están ayudando a controlar la enfermedad en países desarrollados; de su implementación masiva durante los próximos meses, incluyendo a los países con menos recursos, va a depender el control adecuado de esta pandemia.

La pandemia

En diciembre de 2019 se comunicó la aparición de un brote de neumonía atípica, de etiología desconocida, que aparece en Wuhan, la capital de la provincia de Hubei en el centro de China. El grupo inicial de casos estaba relacionado con el mercado de mariscos de Huanan, donde también se vendían animales de caza (Chan *et al.*, 2020a; Li *et al.*, 2020; National Geographic, 2020; Wuhan Municipal Health Commission). El virus responsable se identifica utilizando técnicas recientes de secuenciación en muestras de lavado broncoalveolar de tres pacientes de Wuhan (Zhu *et al.*, 2020). El borrador de la secuencia del genoma completo del virus se divulga el 10 de enero del 2020, 10 días después de anunciarse el brote.

A finales de enero de 2020, la infección por SARS-CoV-2 se había notificado en 31 provincias de China, a lo largo de Asia, Europa y Estados Unidos, donde se aprecia transmisión comunitaria (CDC, 2020), lo que lleva a la OMS a declarar una emergencia global el 30 de enero del 2020 y una pandemia, el 11 de marzo del 2020. Aunque la tasa de mortalidad asociada a SARS-CoV-2 parece ser más baja que la del SARS-CoV y el MERS-CoV (otros coronavirus que afectan a humanos), se transmite mucho más rápida y ampliamente. Hasta el 1 de septiembre

del 2021, se han confirmado más de 200 millones de personas infectadas y se ha cobrado más de 4,5 millones de vidas (WHO, 2021), lo que ha conducido a una crisis sanitaria y económica mundial de grandes proporciones, probablemente, la peor pandemia desde la “gripe española” de 1918.

El virus

Los coronavirus son virus ARN responsables de infecciones respiratorias en mamíferos (principalmente murciélagos, camellos, civetas y algunas aves); se dividen en cuatro géneros, alfa-, beta-, gamma- y deltacoronavirus, de los cuales los dos primeros pueden infectar a los seres humanos. Dos betacoronavirus de origen animal, responsables del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV) y síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV), pueden originar neumonía, insuficiencia respiratoria y mortalidad en humanos (Paules *et al.*, 2020).

El SARS-CoV-2 es el agente responsable de la COVID-19. Estudios filogenéticos han demostrado que tiene una homología del 96,2 % con los coronavirus de los murciélagos de la provincia de Yunan (China) y del 79 % con el SARS-CoV, lo que sugiere un origen en virus de murciélagos que podrían haber saltado la barrera de transmisión al hombre a través de otro animal intermedio (Andersen *et al.* 2020; Lu *et al.*, 2020).

Transmisión

El SARS-CoV-2 se transmite principalmente de persona a persona a través de partículas respiratorias de diferente tamaño, que se liberan cuando una persona infectada tose, estornuda o habla (Ma *et al.*, 2021). Debido a que la transmisión respiratoria es muy prominente y que tanto las partículas más pequeñas (aerosoles) como las más grandes (gotitas) se concentran en unos pocos metros, la probabilidad de transmisión disminuye notablemente con la utilización de mascarillas, el distanciamiento físico y el aumento de la ventilación (Chu, 2020; Greenhalgh *et al.*, 2021; Klompas *et al.* 2020). En condiciones de laboratorio, el SARS-CoV-2 puede persistir en cartón, plástico y acero inoxidable durante días, aunque la mayoría de los estudios se han hecho a nivel de detección de material genético del virus y no de la viabilidad de la partícula viral. Se ha propuesto que la contaminación de superficies inanimadas pueda desempeñar un papel en la transmisión, pero su contribución es incierta y puede ser relativamente pequeña (Greenhalgh *et al.*, 2021; Kampf *et al.*, 2020).

Se ha detectado ARN del SARS-CoV-2 en sangre y heces, aunque no se ha documentado la transmisión fecal-oral. Un estudio ambiental y epidemiológico de un pequeño grupo de casos sugirió la posibilidad de transmisión aérea asociada a aerosoles fecales después de tirar de la cadena del inodoro, pero es probable que sea muy poco frecuente (Kang *et al.*, 2020). La transmisión vertical o perinatal de madre a hijo es rara, pero posible (Fenzia *et al.*, 2020).

Inicialmente, se estimó que una persona infectada podría infectar, de media, a otras 2 ó 3 (número reproductivo básico $R_0=2-3$), sin embargo, la transmisión es muy heterogénea, pues una minoría de casos primarios (los individuos que tienen una carga viral elevada en su nasofaringe y que diseminan por el ambiente una gran cantidad de virus) son responsables de la mayoría

de infecciones secundarias (los llamados supercontagiadores) (Greenhalgh *et al.*, 2021).

Justo antes (1 a 3 días) y poco después del inicio de los síntomas, los pacientes tienen cargas virales elevadas en nasofaringe y son más infectivos, niveles que disminuyen en la semana o dos semanas siguientes (Wölfel *et al.*, 2020). El gran desafío para contener la propagación del SARS-CoV-2 es que personas con infección asintomática y presintomática pueden transmitir la infección (Kimball *et al.*, 2020), estimándose que hasta un 40 a 50 % de los casos pueden ser atribuibles a estas personas (He *et al.*, 2020).

Los pacientes pueden albergar ARN del SARS-CoV-2 durante semanas o meses, identificado mediante pruebas moleculares, entre otras por reacción en cadena de la polimerasa (PCR por sus siglas en inglés), pero los estudios que detectan virus viables y evaluaciones de rastreo de contactos sugieren que la duración de la infectividad es mucho más corta. Recomendaciones de expertos apoyan, para la mayoría de las personas, el levantamiento del aislamiento 10 días después del inicio de los síntomas, si la fiebre ha estado ausente durante al menos 24 horas (sin el uso de agentes antipiréticos) y otros síntomas han mejorado. Los pacientes que han pasado una COVID grave o están inmunodeprimidos pueden eliminar virus viables durante más tiempo y, en ellos, es prudente prolongar la duración del aislamiento (CDC, 2020; Van Kampen *et al.*, 2021).

Una característica distintiva de la pandemia COVID-19 es la aparición repentina de un gran número de pacientes críticos en un área geográfica pequeña, lo que puede conducir a saturar los recursos locales de salud (Wu y McGoogan, 2020).

Replicación viral y patogénesis

Al igual que el SARS-CoV, el SARS-CoV-2 penetra en las células humanas a través del receptor de la enzima de conversión de angiotensina 2 (ACE-2) (Hoffmann *et al.*, 2020). Una vez internalizado el virus se inicia su replicación y maduración, provocando en algunos pacientes una respuesta inflamatoria que involucra la infiltración y activación de células inmunitarias por diversas citoquinas, que pueden conducir a daño orgánico.

El SARS-CoV-2 tiene una ARN polimerasa dependiente de ARN y proteasas que son objetivo de los fármacos que se están investigando (Gandhi *et al.*, 2020). Las proteasas de superficie escinden la proteína S activando la entrada del SARS-CoV-2 por endocitosis y fusión de membranas. Dentro de la célula, el virus pierde la envoltura activando su ARN genómico en el citoplasma, permitiendo su traducción. Las poliproteínas traducidas se escinden proteolíticamente y forman el complejo replicasa-transcriptasa. Estos complejos operan para replicar ARN genómico y transcribir ARN subgenómicos, que posteriormente se traducen en proteínas estructurales. El ensamblaje viral ocurre dentro del retículo endoplásmico de Golgi, donde se encapsula el ARN genómico viral con sus proteínas estructurales. Por último, los virus maduros son liberados de la célula por exocitosis de las vesículas secretoras (Sharma *et al.*, 2021).

El receptor ACE-2 está presente en numerosos tipos de células, por lo que el SARS-CoV-2 puede causar infección en múltiples órganos, que incluyen la

mucosa oral y nasal, pulmones, corazón, tracto gastrointestinal, hígado, riñones, bazo, cerebro y células endoteliales arteriales y venosas (Hussman, 2020; Wu y McGoogan, 2020). La afectación pulmonar con daño alveolar difuso, junto con la formación de membranas hialinas y microembolias pulmonares, son los hallazgos histopatológicos agudos más destacados (Fox *et al.*, 2020). Estas lesiones se asocian con un nivel elevado de citocinas inflamatorias y un aumento de la angiogénesis en los casos más graves (Ackermann *et al.*, 2020). Se han encontrado autoanticuerpos séricos dirigidos contra proteínas inmunomoduladoras (entre ellas los interferones), que puede aumentar el daño tisular por deposición de complejos inmunitarios y del complemento. Estos autoanticuerpos también pueden alterar la función del sistema inmune y el control viral, al inhibir la señalización de los inmunorreceptores, lo que permite a SARS-CoV-2 evadir la inmunidad innata. La presencia de estos autoanticuerpos está fuertemente asociada con la gravedad de la enfermedad (Bastard *et al.*, 2020).

SARS-CoV-2 tiene un tropismo especial causando endotelitis, que aumenta la propensión al tromboembolismo y la afectación multisistémica (Varga *et al.*, 2020). La trombosis generalizada podría estar relacionada con los estados hiperinflamatorios e hipercoagulopatía, denominados “inmunotrombosis” (Gasecka *et al.*, 2021).

En los órganos linfoides se ha observado una depleción de células T en el bazo, además de necrosis o atrofia de los ganglios linfáticos y pulpa blanca del bazo (Hanley *et al.*, 2020).

También se postula que la endotelitis y el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, con activación neuronal, explican las manifestaciones neurológicas (Solomon, 2021). La infiltración de monocitos / macrófagos en los pulmones puede aumentar las citocinas proinflamatorias y las quimiocinas (como IL-6 e IP-10) que alimentan la “tormenta de citocinas”. Las citocinas de células Th2, como IL-5 e IL-13, están elevadas en pacientes con COVID-19 grave (Mehta *et al.*, 2020).

La mayoría de los pacientes recuperados desarrollan una respuesta IgA, IgG e IgM específica del SARS-CoV-2, no solo contra proteínas S (incluido el dominio de unión al receptor RBD) y N (proteína de nucleocápsida), sino, también, contra otras proteínas no estructurales. La respuesta máxima de anticuerpos aparece alrededor de un mes y es mayor entre los pacientes con enfermedad más grave. La mayoría de los estudios mostraron una disminución lenta en la respuesta de anticuerpos neutralizantes e IgG después de unos meses. La duración exacta del nivel de anticuerpos neutralizantes en suero después de la infección natural o la vacunación aún espera un estudio de seguimiento a largo plazo (Poland *et al.*, 2020; Wajnberg *et al.*, 2020).

En la inmunidad adaptativa mediada por células, SARS-CoV-2 origina linfopenia de células T y deterioro funcional de las células T CD4 + y CD8 + durante la etapa aguda (De Biasi *et al.*, 2020). Las células T CD4 + y CD8 + específicas de SARS-CoV-2 pueden detectarse en aproximadamente el 50 % de los pacientes durante el período agudo y en más del 80 % de los pacientes durante la convalecencia. En los pacientes con COVID-19 grave, no se desarrolla una respuesta adecuada de células T específicas contra SARS-CoV-2 (Rydzynski *et al.*, 2020).

De forma esquemática, el curso clínico de la COVID-19 se puede dividir en distintas fases (**Figura 1**): primera fase o “fase viral”, durante los primeros días de síntomas, en la que el virus se replica intensamente y se distribuye por todo el organismo; segunda fase o “fase inflamatoria”, a partir de la primera semana de síntomas, en la que la enfermedad se puede agravar considerablemente, debido a una respuesta inmune desregulada que conduce a un estado de hiperinflamación y trombogenicidad, que se sigue de una última fase de recuperación, cuando el organismo logra un adecuado control de la respuesta inmune. El fenotipo clínico de COVID-19 está determinado por el grado de control temprano de la carga viral, por la respuesta inmune innata y adaptativa, el daño inflamatorio y apoptótico de las células desencadenado por el virus, la reserva funcional de los órganos afectados y el poder reparador de los tejidos del huésped (Kai-Wang *et al.*, 2021).

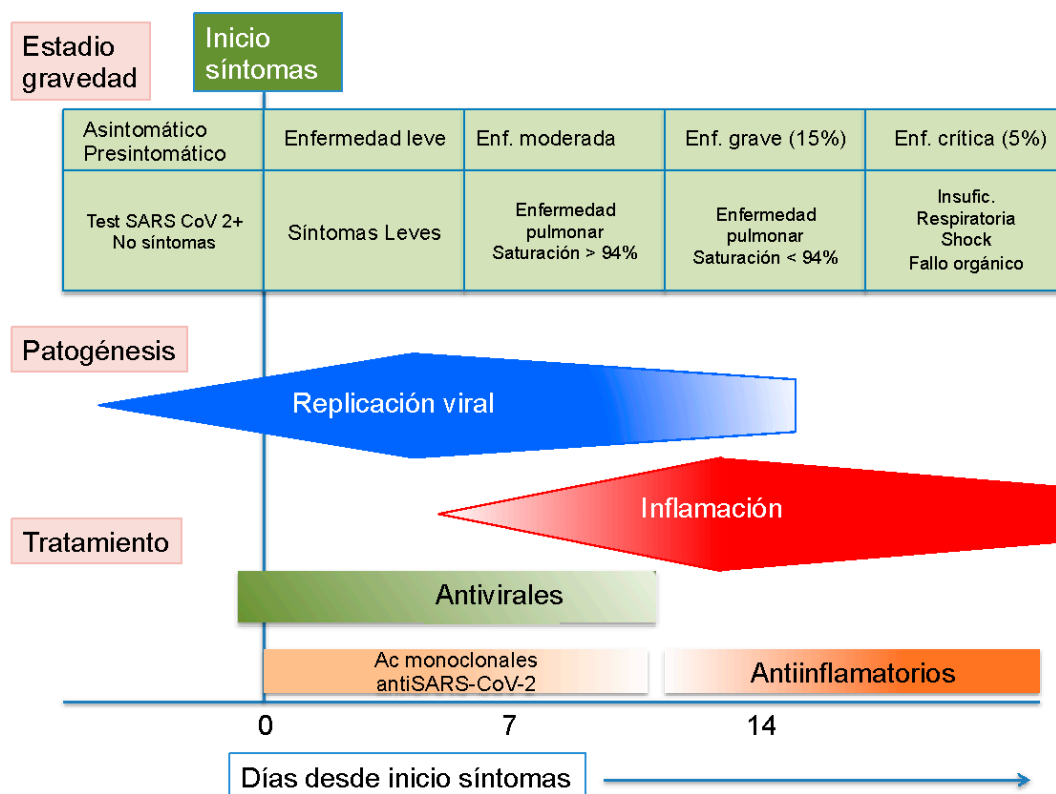


Figura 1. Estadios COVID-19: clínica, patogénesis y potenciales tratamientos. Modificado de Gandhi (2020).

Manifestaciones clínicas

El espectro clínico de la infección por SARS-CoV-2 varía desde una infección asintomática hasta una enfermedad crítica. Entre los pacientes sintomáticos, el período de incubación medio es aproximadamente de 4 a 5 días y el 97,5 % tiene síntomas dentro de 11,5 días después de la infección (Lauer *et al.*, 2019). Los síntomas iniciales más frecuentes son fiebre, odinofagia, tos, cefalea, malestar y mialgias; algunos pacientes tienen síntomas gastrointestinales, que incluyen anorexia, náuseas y diarrea (Wang *et al.*, 2020a; CDC,

2020). Se han comunicado anosmia y ageusia en hasta el 68 % de los pacientes, más comunes en mujeres (Meng *et al.*, 2020).

La mejoría clínica de los casos leves y moderados se produce generalmente alrededor de 10 días después del inicio de los síntomas, lo que coincide con una reducción de al menos 1 logaritmo en la carga viral respiratoria y el aumento de los anticuerpos séricos contra las proteínas N o S (Aguilar *et al.*, 2020; Zhao *et al.*, 2020).

La enfermedad grave comienza aproximadamente 1 semana después del inicio de los síntomas. La disnea (dificultad respiratoria) es el síntoma más común y a menudo se acompaña de hipoxemia, que se puede seguir de insuficiencia respiratoria progresiva y suelen estar asociados con signos clínicos y de laboratorio de hiperinflamación, incluyendo fiebre alta, linfopenia, trombocitopenia y elevaciones de ferritina, proteína C-reactiva, LDH, CK e interleucina-6 (Gandhi *et al.*, 2020; Moore *et al.*, 2020; Richardson *et al.*, 2020; Wang *et al.*, 2020a; Zhou *et al.*, 2020). Algunos pacientes pueden tener complicaciones tromboembólicas (Helms *et al.*, 2020), rhabdomiólisis, coagulopatía o shock. La COVID-19 grave también puede conducir a lesión cardíaca, renal, hepática y del sistema nervioso (Mao *et al.*, 2020; Guo *et al.*, 2020; Huang *et al.*, 2020).

Las manifestaciones más típicas en la radiografía de tórax o la tomografía computarizada de pulmón son opacidades periféricas y multifocales bilaterales en vidrio deslustrado, que pueden evolucionar a consolidaciones densas en las formas graves. Las alteraciones radiológicas suelen alcanzar su punto máximo a las 2 semanas de la aparición de los síntomas y pueden recuperarse con fibrosis como secuela (Chan *et al.*, 2020b).

Las sobreinfecciones bacterianas y fúngicas tempranas son poco frecuentes, pero se han descrito infecciones tardías (que incluyen hongos filamentosos y otros microorganismos oportunistas) en pacientes con estancias prolongadas en UCI o en tratamiento con agentes inmunomoduladores (Salmanton *et al.*, 2021).

En una gran cohorte de pacientes con COVID-19, el 81 % tenía una enfermedad leve, el 14 % tenía una enfermedad grave y el 5 % una enfermedad crítica, en los pacientes que precisan cuidados críticos fue del 49 % (Wu y McGoogan, 2020).

Las personas sanas de cualquier edad pueden desarrollar una COVID-19 grave, sin embargo, la edad es el factor de riesgo más importante de mortalidad o enfermedad crítica y el riesgo aumenta con cada década adicional (la letalidad global en pacientes sintomáticos es del 2 %, pero puede ser superior al 20 % en pacientes mayores de 80 años) (WHO, 2020). La enfermedad grave es más común entre los hombres que entre las mujeres (Williamson *et al.*, 2020); el riesgo también se incrementa entre ciertos grupos raciales y étnicos, como las personas negras e hispanas en los Estados Unidos (Gold *et al.*, 2020). Otros factores de riesgo para el desarrollo de enfermedad grave incluyen: diabetes, obesidad, embarazo, cáncer, inmunodepresión, enfermedades crónicas cardiovasculares, pulmonares o de otros órganos (Petrilli *et al.*, 2020; Zhou *et al.*, 2020). También se ha asociado con enfermedad grave a las personas con determinadas características genéticas: variante de pérdida de función de TLR7 ligado al cromosoma X, autoanticuerpos contra interferones tipo 1, mutaciones defectivas de algunos

genes de señalización de interferón, grupo sanguíneo A y determinados polimorfismos (Ellinghaus *et al.*, 2020; Bastard *et al.*, 2021; Pairo-Castineira *et al.*, 2021).

Los niños suelen tener una enfermedad más breve y leve que los adultos, sin embargo, durante la fase de convalecencia, se puede observar una enfermedad rara pero potencialmente mortal, similar a la enfermedad de Kawasaki, conocida como síndrome inflamatorio multisistémico en niños (MIS-C) (Feldstein *et al.*, 2020).

Diagnóstico

Uno de los aspectos más importantes para frenar la propagación del virus y mejorar el pronóstico es un diagnóstico rápido y preciso de la infección, seguido de aislamiento, rastreo de contactos y tratamiento adecuado. El diagnóstico de la COVID-19 se puede establecer sobre la base de una historia clínica y exploración sugestivas, además de la detección de SARS-CoV-2 en secreciones respiratorias (frotis naso-faríngeo, frotis nasal y saliva).

Las pruebas diagnósticas para identificar personas infectadas con SARS-CoV-2 incluyen la detección de ácido nucleico del SARS-CoV-2 mediante pruebas de PCR, complementadas con pruebas de antígenos en el lugar de atención (POCT, por sus siglas en inglés). La detección de anticuerpos ayuda a evaluar la inmunidad, el rastreo de contactos y la prevalencia de enfermedades en la población (Ji *et al.*, 2020).

Antes (1 o 2 días) y poco después (5-7 días) del comienzo de los síntomas, la carga viral es elevada y la sensibilidad de las pruebas de PCR en frotis naso-faríngeo es alta (posteriormente la carga viral disminuye a razón de 1 logaritmo por semana) (Buchan *et al.*, 2020). Si la prueba es negativa en una persona con elevada sospecha de COVID-19, se recomienda repetirla (IDSA, 2020). La especificidad de la mayoría de los ensayos de PCR para el SARS-CoV-2 es casi del 100 %, siempre que no se produzca contaminación cruzada durante el procesamiento de la muestra. En pacientes graves, la sensibilidad de estas pruebas es mayor en muestras del tracto respiratorio inferior y puede detectarse en sangre en un 30 % de los pacientes (To *et al.*, 2020; Wang *et al.*, 2020b). La detección cuantitativa de ARN viral en aguas residuales puede proporcionar una forma rentable y no invasiva de monitorizar la propagación de la enfermedad dentro de la comunidad (Larsen *et al.*, 2020).

Las pruebas de detección de antígenos de SARS-CoV-2 son generalmente menos sensibles que las pruebas de PCR (se positivizan con cargas virales más elevadas), pero son menos costosas y más rápidas; pueden usarse en el punto de atención (POCT) o como autodiagnóstico, con resultados en 15 minutos; se recomienda su uso en los primeros 7 días tras el posible contagio o en los primeros cinco días de síntomas. Pueden ser particularmente útiles cuando es crítico dar una respuesta rápida en reuniones de alto riesgo (CDC, 2020).

También, se han autorizado varias pruebas serológicas de SARS-CoV-2 que detectan anticuerpos contra varios antígenos virales, con el uso de diferentes métodos analíticos. Los anticuerpos anti-SARS-CoV-2 son detectables, en la mayoría de los pacientes, 14 días o más después del inicio de los síntomas (sin diferencias significativas de tiempo entre IgG o IgM). Su uso generalmente se re-

serva para el diagnóstico de personas con sospecha de COVID-19, pero con pruebas de PCR negativas y en quienes los síntomas comenzaron al menos 14 días antes. Se han descrito algunas reacciones cruzadas de baja intensidad con otros coronavirus humanos estacionales. Debido a que los niveles de anticuerpos pueden disminuir a lo largo del tiempo y su correlación con la inmunidad aún no se conoce, los resultados de las pruebas serológicas, actualmente, no pueden informar si una persona está protegida contra la reinfección (IDSA, 2020). Estudios recientes apuntan a que el grado de protección puede ser proporcional al pico que alcanza el título de anticuerpos neutralizantes, pero no se asocian con el descenso progresivo del título de estos anticuerpos que ocurre habitualmente durante los meses siguientes (Bergwerk *et al.*, 2021).

Tratamiento

El tratamiento de la COVID-19 depende del estadio y la gravedad de la enfermedad (**Fig. 1**), en algunos casos está indicado utilizar fármacos antivirales para controlar la replicación de SARS-CoV-2 y agentes inmunomoduladores para minorizar la “tormenta de citocinas” y la hiperinflamación resultante. No obstante, el tratamiento de soporte sigue siendo la piedra angular.

Los pacientes con síntomas leves sólo requieren tratamiento sintomático (antitérmicos-analgésicos) y aislamiento en su domicilio. Sin embargo, algunos pacientes que tienen síntomas leves inicialmente, aproximadamente 1 semana después del inicio de los síntomas pueden desarrollar un deterioro clínico rápido. En personas que tienen factores de riesgo de enfermedad grave, se justifica un seguimiento estrecho de la progresión clínica, con un umbral bajo para evaluaciones adicionales y puede ser útil un oxímetro de pulso para controlar la saturación de oxígeno. Aquellos enfermos con fiebre elevada persistente, astenia severa o dificultad respiratoria pueden requerir hospitalización para evaluación completa y administrar el tratamiento preciso (Berlin *et al.*, 2020, Gandhi *et al.*, 2020).

Tratamiento de soporte en pacientes hospitalizados

Los pacientes hospitalizados deben ser vigilados estrechamente. La oxigenoterapia es una parte fundamental del tratamiento de los pacientes con infección grave con insuficiencia respiratoria; según la severidad, se puede administrar mediante mascarilla Venturi o catéter nasal a diferentes flujos (para mantener saturaciones de oxígeno de hemoglobina entre 90 y 96 %), ventilación no invasiva o ventilación mecánica. En casos de insuficiencia respiratoria refractaria pueden ser útiles: colocar al paciente en posición de prono (boca abajo), la ventilación no invasiva o invasiva (mecánica) y dispositivos de oxigenación extracorpórea (ECMO por sus siglas en inglés) (Berlin *et al.*, 2020).

En estos pacientes es indispensable la tromboprolifaxis con heparina de bajo peso molecular para prevenir eventos tromboembólicos. Otras medidas de soporte incluyen el manejo adecuado de los líquidos, una nutrición adecuada, el diagnóstico y tratamiento precoz de posibles infecciones secundarias y el control y tratamiento de las complicaciones que puedan aparecer. El diagnóstico y trata-

miento de la gripe o de otras coinfecciones respiratorias virales se puede considerar en periodos de infecciones estacionales (Gandhi *et al.*, 2020).

Tratamiento antiviral

Debido a que en la COVID-19 la replicación de SARS-CoV-2 es mayor justo antes o poco después de la aparición de los primeros síntomas, los medicamentos antivirales (p. ej., remdesivir o cócteles de anticuerpos monoclonales frente a SARS-CoV-2) son probablemente más efectivos cuando se usan en los primeros días de síntomas (Gandhi *et al.*, 2020).

En la primera ola de la pandemia, a pesar de la ausencia de evidencias clínicas, la urgencia de encontrar tratamientos útiles condujo a que se administraran tratamientos antivirales, como el antirretroviral lopinavir-ritonavir y la hidroxicloroquina, con actividad *in vitro* frente a SARS-CoV-2, pero posteriormente se han abandonado al no haber demostrado utilidad (WHO, 2021).

El remdesivir es un análogo de la adenosina, inhibidor ARN polimerasa viral (RpRd), que ha demostrado actividad contra el SARS-CoV-2 *in vitro* y en animales. Un ensayo clínico demostró, en pacientes hospitalizados con insuficiencia respiratoria leve (cuando es utilizado en los primeros 7- 10 días de síntomas), una recuperación más rápida, pero no reducción en la morbi-mortalidad (Beigel *et al.*, 2020).

Los cócteles de anticuerpos monoclonales dirigidos específicamente frente a proteínas del SARS-CoV-2, si se administran en los primeros días de síntomas (antes de que precisen hospitalización), han demostrado que disminuyen la carga viral en nasofaringe y pueden evitar la progresión a formas graves (Gottlieb *et al.*, 2021). También han demostrado eficacia en prevenir la infección en ancianos (Cohen *et al.*, 2021) y podrían ser beneficiosos en pacientes inmunodeprimidos (Corey *et al.*, 2021). No obstante, tienen el inconveniente de que precisan administración intravenosa y la amenaza de que la aparición de nuevas variantes del virus puede poner en peligro su efectividad.

Tratamiento antiinflamatorio

En pacientes en los que ha progresado la enfermedad y desarrollan insuficiencia respiratoria, las complicaciones clínicas aparecen como consecuencia de una respuesta inmunológica desregulada, con hiperinflamación y alteraciones en los mecanismos de la coagulación. En esta etapa, la administración de fármacos antiinflamatorios, inmunomoduladores y anticoagulantes son más eficaces que los agentes antivirales probados hasta ahora.

Glucocorticoides: son fármacos hormonales con potente actividad antiinflamatoria. La administración de dexametasona ha demostrado una disminución de mortalidad en torno al 30 % en pacientes hospitalizados que precisan administración de oxígeno (Sterne *et al.*, 2020; Horby *et al.*, 2021).

Inmunomoduladores: ensayos clínicos recientes han demostrado que la administración conjunta de glucocorticoides con tofacitinib (inhibidor de la janus quinasa - JAK) (Guimarães *et al.*, 2021) o con tocilizumab (anticuerpo monoclonal inhibidor del receptor de interleucina 6 – IL-6) (Gordon *et al.*, 2021; RECOVERY Collaborative Group, 2021) tienen efectos sinérgicos, disminuyendo la mortali-

dad de pacientes hospitalizados con insuficiencia respiratoria. La administración de inhibidores de la JAK, respecto de los inhibidores de la IL-6, tiene la ventaja de una mayor conveniencia (se administran vía oral, tienen menos efectos secundarios e interacciones y son más económicos) (Stebbing y Lauschke, 2021).

Otros aspectos del tratamiento intrahospitalario

Dado el alto riesgo de propagación nosocomial, se necesitan procedimientos estrictos de control de infecciones. Si es capaz, el paciente debe usar una máscara quirúrgica para limitar la dispersión de gotitas infecciosas y el personal sanitario debe llevar un equipo de protección individual (EPI), que incluye: bata, guantes, respirador N95 / FFP2 y protección ocular, especialmente, cuando se realizan procedimientos que puedan generar aerosoles infecciosos (intubación endotraqueal, broncoscopia, aspiración de la vía aérea, medicación nebulizada, uso de cánulas nasales de alto flujo, ventilación no invasiva y ventilación manual con un dispositivo de bolsa a máscara). Si es posible, se alojará a estos pacientes en habitaciones de presión negativa (CDC, 2020; Gandhi *et al.*, 2020).

Los pacientes con COVID-19 grave tienen un riesgo sustancial de necesitar una estancia prolongada en unidades de cuidados críticos y de muerte. Por lo tanto, los médicos deben tratar de revisar con los pacientes y sus familias las directivas avanzadas, nombrar a las personas que podrían tomar estas decisiones en caso necesario y establecer los objetivos de atención adecuados.

COVID persistente

Tras la infección aguda y aclaramiento del virus, la mayoría de personas se recuperan completamente durante las semanas siguientes. Sin embargo, algunos pacientes recuperados de una infección aguda, de diferente gravedad, pueden tener una gama amplia de síntomas persistentes durante los meses siguientes, a lo que llamamos “COVID persistente” (*long COVID*), con epidemiología y definiciones algo diferentes según los distintos estudios (Tenforde *et al.*, 2020; Huang *et al.*, 2021; UK Government, 2021). La permanencia de síntomas similares también se ha descrito en otros síndromes postvirales (Wong *et al.*, 2021).

En el Reino Unido se estima que, después de una COVID aguda, una de cada cinco personas tiene síntomas más allá de las 5 semanas y una de cada diez tiene síntomas que persisten durante 12 semanas o más (Office for National Statistics, 2020). Como la enfermedad afecta a múltiples sistemas, pueden perdurar un amplio espectro de síntomas, los más frecuentes son: disnea, dolor torácico, fatiga y debilidad muscular, confusión (“niebla cerebral”), ansiedad y depresión (Crook *et al.*, 2021).

En la gran mayoría de los casos la sintomatología mejora durante los meses siguientes y se pueden reincorporar a su trabajo habitual, pero en algunos pacientes, todavía se observan alteraciones funcionales y radiológicas pulmonares o de otros órganos, al año de seguimiento (Huang *et al.*, 2021).

Se desconocen las causas de este síndrome, aunque se especula que pueden intervenir una combinación de diferentes factores: desregulación inmune, secuelas de daño orgánico originado por el virus, elementos psicológicos y otros (Brooks *et al.*, 2020; Crook *et al.*, 2021). Un estudio transversal no

ha encontrado asociación entre fatiga post-COVID persistente y marcadores proinflamatorios (Townsend *et al.*, 2020). Los factores de riesgo de desarrollar COVID persistente tampoco son bien conocidos, pero es más frecuente en pacientes que pasaron una COVID más grave y en las mujeres (Huang *et al.*, 2021; Kamal *et al.*, 2021).

Por ahora, el tratamiento es sintomático, de soporte y rehabilitador. No obstante, se necesitan estudios longitudinales, a más largo plazo, para definir mejor las características clínicas, sus causas y su posible tratamiento.

Bibliografía

- Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, *et al.* 2020. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in COVID-19. *N Engl J Med*, 383:120–128.
- Aguilar RB, Hardigan P, Mayi B, *et al.* 2020. Current understanding of COVID-19 clinical course and investigational treatments. *Front Med*, 7:555301.
- Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, *et al.* 2020. The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nat Med*, 26:450–452.
- Bastard P, Gervais A, Le Voyer T, *et al.* 2021. Autoantibodies neutralizing type I IFNs are present in ~4 % of uninfected individuals over 70 years old and account for ~20 % of COVID-19 deaths. *Sci Immunol*, 6:eabl4340.
- Bastard P, Rosen LB, Zhang Q, *et al.* 2020. Autoantibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19. *Science*, 370:eabd4585.
- Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, *et al.* 2020. Remdesivir for the treatment of Covid-19 — final report. *N Engl J Med*, 383:1813-1826.
- Bergwerk M, Gonen, T, Lustig Y, *et al.* Covid-19. 2021. Breakthrough infections in vaccinated health care workers. *N Engl J Med*, 385: 1474-1484.
- Berlin A, RM Gulick RM y Martinez FJ. 2020. Severe Covid-19. *N Eng J Med*, 383:2451-2460.
- Brooks SK, Webster RK, Smith LE, *et al.* 2020. The psychological impact of quarantine and how to reduce it: rapid review of the evidence. *Lancet*, 395:912-920.
- Buchan BW, Hoff JS, Gmehlin CG, *et al.* 2020. Distribution of SARS-CoV-2 PCR cycle threshold values provide practical insight into overall and target-specific sensitivity among symptomatic patients. *Am J Clin Pathol*, 154:479-85.
- CDC COVID-19 Response Team. 2020. Geographic Differences in COVID-19 cases , deaths, and incidence- United States, February 12-April 7, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 69:465–471.
- CDC. Centers for Disease Control and Prevention. Duration of isolation and precautions for adults with COVID-19. [Online].; 2020. Disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/duration-isolation.html>
- CDC. Centers for Disease Control and Prevention. Interim clinical guidance for management of patients with confirmed coronavirus disease (COVID-19). [Online].; 2020. Disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-guidance-management-patients.html>
- CDC. Centers for Disease Control and Prevention. Interim guidance for rapid antigen testing for SARS-CoV-2. [Online].; 2020. Disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/resources/antigen-tests-guidelines.html>

- Chan JCX, Kwok KY, Ma JKF, *et al.* 2020a. Radiology and COVID-19. *Hong Kong Med J*, 26:286–288.
- Chan JCX, Kwok KY, Ma JKF, *et al.* 2020b. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet*, 95:514–523.
- Chu DK, Akl EA, Duda S, *et al.* 2020. Physical distancing, face masks, and eye protection to prevent person-to-person transmission of SARS-CoV-2 and COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 395:1973-1987.
- Cohen MS, Nirula A, Mulligan M, *et al.* 2021. Bamlanivimab prevents Covid-19 morbidity and mortality in nursing-home setting. [Online].; Disponible en: <https://www.croiconference.org/abstract/bamlanivimab-prevents-covid-19-morbidity-and-mortality-in-nursing-home-setting/>
- Corey L, Beyrer C, Cohen MS, *et al.* 2021. SARS-CoV-2 variants in patients with immunosuppression. *N Engl J Med*, 385:562-566.
- Crook H, Raza S, Nowell J *et al.* 2021. Long covid—mechanisms, risk factors, and management. *BMJ*, 374:n1648.
- De Biasi S, Meschiari M, Gibellini L, *et al.* 2020. Marked T cell activation, senescence, exhaustion and skewing towards TH17 in patients with COVID-19 pneumonia. *Nat Commun*, 11:3434.
- Ellinghaus D, Degenhardt F, Bujanda L *et al.* 2020. Genomewide association study of severe covid-19 with respiratory failure. *N Engl J Med*, 383:1522–1534.
- Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, *et al.* 2020. Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. children and adolescents. *N Engl J Med*, 83:334–346.
- Fenzia C, Biasin M, Cetin I, *et al.* 2020. Analysis of SARSCoV- 2 vertical transmission during pregnancy. *Nat Commun*, 11:5128.
- Fox SE, Akmatbekov A, Harbert JL, *et al.* 2020. Pulmonary and cardiac pathology in African American patients with COVID-19: an autopsy series from New Orleans. *Lancet Respir Med*, 8:681–686.
- Gandhi R. 2020. The multidimensional challenge of treating COVID-19: remdesivir is a foot in the door. *Clin Infect Dis*, ciaa1132.
- Gandhi R, Lynch J y del Rio C. 2020. Mild or moderate Covid-19. *N Engl J Med*, 383:1757-1766.
- Gasecka A, Borovac JA, Guerreiro RA, *et al.* 2021. Thrombotic complications in patients with COVID-19: pathophysiological mechanisms, diagnosis, and treatment. *Cardiovasc Drugs Ther*, 35: 215–229.
- Gold JAW, Rossen LM, Ahmad FB, *et al.* 2020. Race, ethnicity, and age trends in persons who died from COVID-19 — United States, May–August 2020. *Morb Mortal Wkly Rep*, 69:1517-1521.
- Gordon AC, Mouncey PR, Al-Beidh F, *et al.* 2021. Interleukin-6 receptor antagonists in critically ill patients with Covid-19. *N Engl J Med*, 384:1491-1502.
- Gottlieb RL, Nirula A, Chen P, *et al.* 2021. Effect of bamlanivimab as monotherapy or in combination with etesevimab on viral load in patients with mild to moderate COVID-19: a randomized clinical trial. *JAMA*, 325(7):632-644.
- Greenhalgh T, Jimenez JL, Prather KA, *et al.* 2021. Ten scientific reasons in support of airborne transmission of SARS-CoV-2. *Lancet*, 397:1603-1605.

- Guimarães PO, Quirk D, Furtado RH, *et al.* 2021. Tofacitinib in patients hospitalized with Covid-19 pneumonia. *N Engl J Med*, 385:406-415.
- Guo T, Fan Y, Chen M, *et al.* 2020. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*, 5:811-818.
- Hanley B, Naresh KN, Roufousse C, *et al.* 2020. Histopathological findings and viral tropism in UK patients with severe fatal COVID-19: a post-mortem study. *Lancet Microbe*, 1:e245–e253.
- He X, Lau EHY, Wu P, *et al.* 2020. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nat Med*, 6:672-675.
- Helms J, Tacquard C, Severac F, *et al.* 2020. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med*, 46:1089-1098.
- Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, *et al.* 2020. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE-2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*, 181:271-280.e8.
- Horby P, Lim WS, Emberson JR, *et al.* 2021. Dexamethasone in hospitalized patients with covid-19 - Preliminary report. *N Engl J Med*, 384:693-704.
- Huang C, Wang Y, Li X, *et al.* 2020. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*, 395:497-506.
- Huang L, Ya Q, Gu X *et al.* 2021. 1-year outcomes in hospital survivors with COVID-19: a longitudinal cohort study. *Lancet*, 398:747–758.
- Hussman J. 2020. Cellular and molecular pathways of COVID-19 and potential points of therapeutic intervention. *Front Pharmacol*, 11:1169.
- IDSA. Infectious Diseases Society of America guidelines on the diagnosis of COVID-19: serologic testing. [Online].; 2020. Disponible en: <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-serology/>
- Ji T, Liu Z, Wang G, *et al.* 2020. Detection of COVID-19: A review of the current literature and future perspectives. *Biosens Bioelectron*, 166:112455.
- Kai-Wang To K, Sridhar S, Hei-Yeung Chiud K, *et al.* 2021. Lessons learned 1 year after SARS-CoV-2 emergence leading to COVID-19 pandemic. *Emerg Microbes Infect*, 10:507-535.
- Kamal M, Abo Omirah M, Hussein A y Saeed H. 2021. Assessment and characterisation of post-COVID-19 manifestations. *Int J Clin Pract*, 75:e13746.
- Kampf G, Todt D, Pfaender S y Steinmann E. 2020. Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agents. *J Hosp Infect*, 104:246-251.
- Kang M, Wei J, Yuan J, *et al.* 2020. Probable evidence of fecal aerosol transmission of SARS-CoV-2 in a high-rise building. *Ann Intern Med*, 173:974-980.
- Kimball A, Hatfield KM, Arons M, *et al.* 2020. Asymptomatic and presymptomatic SARS-CoV-2 infections in residents of a long-term care skilled nursing facility — King County, Washington. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 69:377-381.
- Klompas M, Baker MA y Rhee C. 2020. Airborne transmission of SARS-CoV-2: theoretical considerations and available evidence. *JAMA*, 324:441-442.
- Larsen DA y Wigginton KR. 2020. Tracking COVID-19 with wastewater. *Nat Biotechnol*, 38:1151–1153.

- Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, *et al.* 2020. The incubation period of coronavirus disease 2019 (COVID-19) from publicly reported confirmed cases: estimation and application. *Ann Intern Med*, 172:577-582.
- Li Q, Guan X, Wu P, *et al.* 2020. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus infected pneumonia. *N Engl J Med*, 823:1199–1207.
- Lu R, Zhao X, Li J, *et al.* 2020. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: Implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*, 10224:565-574.
- Ma J, Qi X, Chen H, *et al.* 2021. COVID-19 patients in earlier stages exhaled millions of SARS-CoV-2 per hour. *Clin Infect Dis*, 72:e652-e654.
- Mao L, Jin H, Wang M, *et al.* 2020. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol*, 77:683-690.
- Mehta P, McAuley DF, Brown M, *et al.* 2020. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*, 395:1033–1034.
- Meng X, Deng Y, Dai Z y Meng Z. 2020. COVID- 19 and anosmia: a review based on up-to-date knowledge. *Am J Otolaryngol*, 41:102581.
- Moore JB y June CH. 2020. Cytokine release syndrome in severe COVID-19. *Science*, 368:473-474.
- National Geographic. 'Wet markets' likely launched the coronavirus. Here's what you need to know. [Online].; 2020. Disponible en: <https://www.nationalgeographic.com/animals/2020/04/coronavirus-linked-to-chinese-wet-markets/>
- Office for National Statistics. The prevalence of long COVID symptoms and COVID-19 complications. [Online].; 2020 . Disponible en: <https://www.ons.gov.uk/news/statementsandletters/theprevalenceoflongcovidsymptomsandcovid19complications>
- Pairo-Castineira E, Clohisey S, Klaric L, *et al.* 2021. Genetic mechanisms of critical illness in covid-19. *Nature*, 591: 92–98.
- Paules CI, Marston HD y Fauci AS. 2020. Coronavirus infections, more than just the common cold. *JAMA*, 323:707-708.
- Petrilli CM, Jones SA, Yang J, *et al.* 2020. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. *Br Med J*, 369:m1966.
- Poland GA, Ovsyannikova IG y Kennedy RB. 2020. SARSCoV-2 immunity: review and applications to phase 3 vaccine candidates. *Lancet*, 396:1595–1606.
- RECOVERY Collaborative Group. 2021. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet*, 397:1637-1645.
- Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, *et al.* 2020. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. *JAMA*, 323:2052-2059.
- Rydzynski Moderbacher C, Ramirez SI, Dan JM, *et al.* 2020. Antigen-specific adaptive immunity to SARSCoV- 2 in acute COVID-19 and associations with age and disease severity. *Cell*, 183:996– 1012.e19.

- Salmanton-García J, Sprute R, Stemler J, *et al.* 2021. COVID-19-associated pulmonary aspergillosis. *Emerg Infect Dis*, 27:1077-1086.
- Sharma A, Farouk IA y Lal SK. 2021. COVID-19: A review on the novel coronavirus disease evolution, transmission, detection, control and prevention. *Viruses*, 202:2-25.
- Solomon T. 2021. Neurological infection with SARS-CoV- 2 - the story so far. *Nat Rev Neurol*, 17:65–66.
- Stebbing, J. y Lauschke, VM. 2021. JAK inhibitors — more than just glucocorticoids. *N Engl J Med*, 385:463-465.
- Sterne JAC, Murthy S, Diaz JV, *et al.* 2020. Association between administration of systemic corticosteroids and mortality among critically ill patients with COVID-19: A meta-analysis. *JAMA*, 324:1330-1341.
- Tenforde MW, Kim SS, Lindsell CJ *et al.* 2020. Symptom duration and risk factors for delayed return to usual health among outpatients with COVID-19 in a multistate health care systems network—United States. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 69:993-998.
- To KK, Tsang OT, Leung WS, *et al.* 2020. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis*, 20:565–574.
- Townsend L, Dyer AH, Jones K, *et al.* 2020. Persistent fatigue following SARS-CoV-2 infection is common and independent of severity of initial infection. *PLoS One*, 15:e0240784.
- UK Government. COVID-19: long-term health effects. [Online].; 2021 Disponible en: <https://www.gov.uk/government/publications/covid-19-long-term-health-effects/covid-19-long-term-health-effects>
- Van Kampen JJA, van de Vijver D, Fraaij PLA, *et al.* 2021. Duration and key determinants of infectious virus shedding in hospitalized patients with coronavirus disease-2019 (COVID-19). *Nat Commun*, 12:267.
- Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, *et al.* 2020. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*, 395:1417–1418.
- Wajnberg A, Amanat F, Firpo A, *et al.* 2020. Robust neutralizing antibodies to SARS-CoV-2 infection persist for months. *Science*, 370:1227–1230.
- Wang W, Xu Y, Gao R, *et al.* 2020a. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*, 323:1061-1069.
- Wang W, Xu Y, Gao R, *et al.* 2020b. Detection of SARSCoV- 2 in different types of clinical specimens. *JAMA*, 323:1843–1844.
- WHO Solidarity Trial Consortium. 2021. Repurposed antiviral drugs for Covid-19—Interim WHO Solidarity trial results. *N Engl J Med*, 384:497–511.
- WHO. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). [Online].; 2020. Disponible en: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf>
- WHO. World Health Organization. COVID-19 Weekly epidemiological update (01/09/2021). [Online].; 2021. Disponible en: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/weekly_epidemiological_update_23.pdf?sfvrsn=6ac0778_5&download=true

- Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, *et al.* 2020. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature*, 845:430-436.
- Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, *et al.* 2020. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature*, 581:465-469.
- Wong TL y Weitzer DJ. 2021. Long COVID and myalgic encephalomyelitis/ chronic fatigue syndrome (ME/CFS)-a systemic review and comparison of clinical presentation and symptomatology. *Medicina (Kaunas)*, 57:418.
- World Health Organization. What we know about Long-term effects of COVID-19. [Online].; 2020. Disponible en: https://www.who.int/docs/default-source/coronavirus/risk-comms-updates/update-36-long-term-symptoms.pdf?sfvrsn=5d3789a6_2
- Wu Z y McGoogan JM. 2020. 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*, 323:1239–1242.
- Wuhan Municipal Health Commission 2. Report of clustering pneumonia of unknown etiology in Wuhan City. [Online]. Disponible en: <http://wjw.wuhan.gov.cn/front/web/showDetail/2019123108989>
- Zhao J, Yuan Q, Wang H, *et al.* 2020. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with novel coronavirus disease 2019. *Clin Infect Dis*, 71:2027–2034.
- Zhou F, Yu T, Du R, *et al.* 2020. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*, 395:1054-1062.
- Zhu N, Zhang D, Wang W, *et al.* 2020. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*, 382:727–733.