

Aproximación a la patogenia de la COVID-19 según interacción virus-huésped.

Approach to pathogenesis of COVID-19 according to virus-host interaction

Esp. Juan Carlos Ortiz Sablón ¹ <https://orcid.org/0000-0003-1522-2063>

Esp. Dalila Chacón Bonet ² <https://orcid.org/0000-0001-8911-5872>

Esp. Emilio Serra Hernandez³ <https://orcid.org/0000-0002-0398-0257>

Esp. Ilen Ochoa Tamayo ¹<https://orcid.org/0000-0002-1987-1143>

Est. Loreta de la Caridad Serra Parra² <https://orcid.org/0000-0003-3811-6191>

Esp. Ceida Parra Hijuelo² <https://orcid.org/0000-0003-1947-441X>

¹Centro Provincial de Higiene Epidemiología y Microbiología. Holguín, Cuba.

²Facultad de Ciencias Médicas Mariana Grajales Cuello. Universidad de Ciencias Médicas de Holguín, Cuba

³Universidad de Ciencias Médicas de Holguín, Cuba.

*Autor para la correspondencia. Correo electrónico: iotamayo@infomed.sld.cu

RESUMEN

A más de 100 años del brote de influenza de 1918, la humanidad se enfrenta nuevamente a una pandemia, que se ha diseminado a todos los continentes y que nos ha forzado a entenderla y aprender a convivir con ella. La enfermedad por coronavirus SARS-Cov-2 que produce la covid-19, presenta características peculiares desde el punto de vista epidemiológico y clínico, lo que nos motivó a buscar en las bases de la interacción virus-huésped el entendimiento de una probable evolución patogénica que se corresponda con los conocimientos actuales de la enfermedad, en esta mini revisión del tema tratamos de integrar aspectos de bases biológicas de la enfermedad por virus, la teoría de patogenia actual, algunos aspectos esenciales de la virología, de las bases inmunológicas y de las pruebas diagnósticas más utilizadas.

Palabras clave: coronavirus, interacción virus-huésped, inmunidad a infecciones, pruebas de anticuerpos , carga viral.

ABSTRACT

More than 100 years after the 1918 influenza outbreak, humanity is once again facing a pandemic, which has spread to all continents and has forced us to understand it and learn to live with it. SARS-Cov-2 coronavirus, that causes COVID-19, has peculiar characteristics from the epidemiological and clinical points of view, which motivated us to search the bases of virus-host interaction for an understanding of a probable pathogenic evolution that corresponds to the current knowledge of the disease; in this mini review of the topic we try to integrate aspects of the biological basis of virus disease, the current theory of pathogenesis, some essential aspects of virology, immunological basis and the most used diagnostic tests.

Keywords: coronavirus, virus-host interaction, immunity to infections, antibody tests, viral load.

Recibido: 06/06/2020.

Aprobado: 21/07/2020.

Introducción

Epidemiología. A más de 100 años del brote de influenza de 1918, la humanidad se enfrenta nuevamente a una pandemia de transmisión respiratoria, que se ha diseminado a todos los continentes y que nos ha forzado a entenderla y aprender a convivir con ella. ⁽¹⁾

El 31 de diciembre de 2019, la Comisión Municipal de Salud y Sanidad de Wuhan (provincia de Hubei, China) informó a la Organización Mundial de la Salud(OMS) sobre un grupo de 27 casos de neumonía de etiología desconocida. El agente causante de esta neumonía fue identificado como un nuevo virus de la familia Coronaviridae que posteriormente fue denominado SARS-CoV-2. ⁽¹⁾

El 13 de enero se reportó el primer caso fuera de China, el 20 de enero fue confirmado el contagio entre humanos, el 5 marzo más de 90 mil casos confirmados por laboratorio, más de 3 mil muertes asociadas a la enfermedad, más de 80 países afectados, 11 de marzo declarado pandemia por la OMS ⁽²⁾.

El 11 de marzo del 2020 el primer caso en Cuba. Después de haber transcurrido 88 días el país acumuló 116 468 muestras (test de PCR-RT) realizadas de las cuales resultaron positivas 2173 personas confirmadas con el SARS-CoV-2 representando estas el 1,87% del total efectuado. Fallecieron 83 pacientes con una tasa de letalidad del 3,82%.

Los virus suponen una carga enorme para la población humana y son la causa individual más significativa de morbilidad y mortalidad por enfermedades infecciosas en todo el mundo. Las enfermedades virales en el ser humano se conocen desde la antigüedad y han modelado incluso nuestra historia.

Los virus son parásitos intracelulares obligados, que dependen de factores celulares para poder completar su ciclo vital. Son patógenos devastadores para humanos, animales y plantas. A diferencia de las células, los virus no pueden replicarse por crecimiento o división, pero usan sus genomas para redirigir la actividad celular del huésped en su propio beneficio y generar así nuevas partículas virales. ⁽³⁾

Los virus ARN pueden ser de diferentes tipos.

1. Virus ARN de doble cadena (ARN dc).
2. Virus ARN de cadena sencilla y polaridad positiva (ARN cs (+)).
3. Virus ARN de cadena sencilla y polaridad negativa (ARN cs (-)).
4. Virus ARN de cadena sencilla y polaridad positiva con intermediario de ADN durante el ciclo viral (ARN-RT cs).

Los coronavirus (CoV) son un grupo amplio de virus que infectan a mamíferos y aves, y que producen una amplia variedad de enfermedades. Se han dividido en cuatro géneros, dos de los cuales contienen virus que infectan al ser humano. Todos los coronavirus humanos (HCoV) son sobre todo patógenos respiratorios y digestivos. Desde el punto de vista estructural, son virus ARN de cadena sencilla y polaridad positiva (ARN cs (+)), conocidos desde 1965.

Durante el invierno de 2002-2003, apareció una enfermedad nueva y preocupante, el síndrome respiratorio agudo grave (SRAG), atribuida de inmediato a un nuevo coronavirus, el coronavirus SRAG (SRAG-CoV), el síndrome respiratorio del oriente medio (SROM-CoV) se descubrió en un varón ingresado en junio de 2012 en un hospital de Jiddah, Arabia Saudita, con una neumonía aguda muy agresiva e insuficiencia renal. ⁽⁴⁾

En enero del 2020, el agente etiológico responsable de un grupo de casos de neumonía grave en Wuhan, China, fue identificado como un nuevo betacoronavirus (2019-nCoV), distinto del SARS-CoV y MERS-CoV ^(1,2,3).

La secuencia genómica completa de este nuevo agente fue rápidamente descubierta y está disponible lo que ha permitido el desarrollo de diferentes protocolos de detección y tratamiento.

Desarrollo

La patogenia de la Covid-19

Una de las dificultades más formidables de la virología es aplicar los conocimientos obtenidos sobre las interacciones virus-célula en sistemas de cultivo tisular a la comprensión del modo en el que los virus interactúan con los organismos huéspedes para causar enfermedades. Esta interacción virus-huésped suele describirse en términos de patogenia y virulencia. La patogenia es el proceso mediante el cual un virus interacciona con su huésped en una serie de etapas definidas para producir enfermedad. La virulencia es la capacidad del virus para causar enfermedad en un huésped susceptible. ^(3,4)

Las etapas de la patogenia de la interacción virus-huésped en coronavirus son:

1. Penetración en el huésped (penetración en vías respiratoria a través de las mucosas)
2. Replicación primaria (en las vías respiratorias altas, viremia baja)
3. Diseminación (local y por vía sanguínea)
4. Tropismo celular y tisular (al pulmón y a los tejidos que cuenten con receptores que permitan la entrada al virus)

5. Replicación secundaria (fundamentalmente en la célula pulmonar o en otros órganos que cuenten con receptores que le permita la entrada al virus donde se produce una replicación masiva del mismo)
6. Lesión celular o persistencia viral (fase de hiperactividad inmune, con daño pulmonar y vascular)
7. Respuesta inmunitaria del huésped (nuestro sistema inmune es capaz de neutralizar el virus en la mayoría de los casos).^(3,4)

El SARS-CoV-2 es considerada una enfermedad de transmisión respiratoria, por gotículas o en aerosoles de secreciones y/o por contacto directo con superficies contaminadas, provocando la penetración por las vías respiratoria a través de las mucosas, debido a la unión de los receptores celulares con la proteína S viral; la capacidad de unión del SARS-CoV-2 a sus receptores es 10 a 20 veces más eficiente que en otros coronavirus⁽¹⁵⁾ en especial en pacientes de alto riesgo, lo que justifica entre otros factores su amplia distribución; la interacción entre un virus y su célula huésped comienza con la adhesión de la partícula viral a determinados receptores específicos de la superficie de la célula.

Esta primera interacción virus-célula está mediada por las glicoproteínas de la superficie viral la cual cuenta con 2 subunidades la S1 y S2 que destacan sobre la superficie del virión y entran en contacto con la membrana plasmática de las células epiteliales a nivel de los receptores de la enzima convertidora de la angiotensina 2 (ECA 2)⁽⁵⁾ lo que provoca cambios conformacionales, que según Belouzard et al. permitirá la fusión del virus a la célula determinado por la subunidad S2 de la glicoproteína S^(15,16) y posteriormente la entrada del genoma viral al citoplasma celular por un proceso de endocitosis.

Con la posterior liberación del ARN viral al citoplasma , comienza el proceso de replicación viral citoplasmática y ensamblaje en el aparato de Golgi y el retículo endoplasmático rugoso con la conformación de viriones y la salida de la célula por exocitosis, cumpliéndose así las dos primeras etapas de la interacción del virus con el huésped (penetración en el huésped y replicación primaria) , el proceso de penetración y replicación primaria, depende de la exposición de un huésped susceptible a un virus viable en condiciones que favorezcan la infección^(12,13).

Se considera que luego de la replicación primaria una viremia inicial de títulos bajos en células y tejidos de entrada (viremia primaria) produce una diseminación viral a distintos órganos y tejidos dianas con receptores (ECA 2) que permiten la entrada del virus (Etapa de diseminación).

La subunidad S1 de la glicoproteína de la superficie determina el rango y el tropismo celular⁽¹⁵⁾ a tejidos como, pulmón, aparato cardiovascular, riñón, cerebro, tubo digestivo, hígado, entre otros en los cuales un período de mayor replicación provoca una viremia de títulos altos que incrementa de forma significativa la diseminación del virus a los órganos diana definitivos , y se induce una respuesta inmunológica que va a determinar el curso y la evolución de la enfermedad a (I o II): (Etapa de tropismo celular y tisular), (replicación secundaria).

I. Etapa de Lesión celular o persistencia viral, debido a desregulación del sistema inmune, inducido por el virus, caracterizado por la disminución de las citoquinas antiinflamatorias (interferón alfa, IL-12) y aumento de las citoquinas pro inflamatorias (IL-6, IL-10, factor de necrosis tumoral entre otros) produciendo en ocasiones un síndrome de activación de macrófagos o un síndrome de tormenta de citosinas, así como linfopenia por disminución de linfocitos secundario a atrapamiento tisular y el daño del endotelio vascular que aumenta el efecto pro-coagulante y la aparición de fenómenos tromboticos.^(5,15)

II. Etapa de respuesta inmunitaria del huésped. El desarrollo de inmunidad, dependiendo esta evolución de múltiples factores, unos que dependen del virus, como el tipo de virus, la dosis de inoculación, la carga viral, la presencia de mutaciones de resistencia entre otros y otros factores dependientes del paciente como su constitución genética, sexo, edad, estado nutricional, la presencia de enfermedades crónicas o inmunosupresoras etc.^(4,5)

Principios básicos de defensa del sistema inmune en las enfermedades infecciosas aplicables a covid-19.

El sistema inmunológico protege al organismo de infecciones mediante una estrategia de capas o barreras de defensa sucesivas, cada una más específica que la anterior.

Las enfermedades virales son infecciones intracelulares y su defensa se basa en la activación de las células efectoras de la inmunidad celular, en su etapa intracelular y por los anticuerpos en su etapa extracelular.

Los sistemas inmunológicos innatos se encuentran en todas las plantas y animales, si un agente patógeno traspasa estas primeras barreras, el sistema inmunológico innato provee una respuesta inmediata, pero no específica. Sin embargo, si los agentes patógenos evaden la respuesta innata, los vertebrados poseen una tercera etapa de protección, que es el sistema inmunológico adaptativo.

Las superficies mucosas del organismo son muy vulnerables a la infección por lo que cuentan con un balance especial entre los mecanismos innatos y adaptativos de inmunidad. ^(6,7,8)

Ante una infección el sistema innato de defensa en circunstancias normales es capaz de reconocer el germen a través de los efectores inespecíficos de la inmunidad y la puede controlar en las primeras 4 horas , en caso que la infección se prolongue entre las 4 y 96 horas se reclutarán otros efectores inespecíficos así como el desarrollo del sistema de la inflamación (Lisozimas, linfocinas y el complemento) a través de los fagocitos (leucocitos polimorfo nucleares, macrófagos, monocitos), en esta etapa también se iniciará la inducción de la respuesta inmune o específica que comienza con el transporte y la presentación de los antígenos por los macrófagos a los órganos linfáticos y su reconocimiento por los linfocitos T, que a través de los linfocitos T cooperadores inductores (CD₄) son capaces de reconocer los antígenos lo cual les sirve de estímulo para la diferenciación celular y estimular las células efectoras de la inmunidad celular,(CD₄,CD₈, NK, etc),^(2,3,4,5,6) proceso que dura como promedio 5 días.

Al propio tiempo los linfocitos T son capaces de inducir la expansión clonal de los linfocitos B , con su diferenciación en células plasmáticas lo cual provocará el desarrollo de inmunidad específica al agente agresor mediante la producción de anticuerpos que generan una respuesta primaria de anticuerpos que es detectable en 5 a 7 días dependiendo de la sensibilidad de los métodos empleados.

Primeramente, consta de anticuerpos IgM, con una afinidad relativamente baja por el antígeno y en los siguientes días y semanas algunos linfocitos B productores de anticuerpos comienzan a sintetizar anticuerpos que tienen la misma especificidad antigénica, pero de un isotipo IgG capaz de detener la infección. Para cambiar entre los isotipos, los linfocitos B deben recibir señales de los linfocitos T colaboradores activados que son típicamente específicos para el mismo antígeno que el linfocito B bajo la influencia de los linfocitos T algunos linfocitos B se convierten también en células memoria. ^(6,7,8)

Dinámica viral del coronavirus y pruebas diagnósticas.

Con el estudio cuantitativo del material genético empleando técnicas de PCR-RT a una variedad de genes del ARN viral incluyendo las proteínas del gen (env) de la envoltura viral, el gen (N) de la nucleocapside, o el gen S de la proteína de la superficie se ha observado que los pacientes infectados presentan en su mayoría una alta carga viral (hasta 10^4 y 10^8 copias de genoma/ml en muestra nasofaríngea o de saliva) con menos ciclos de replicación para resultar positiva.

Las pruebas pueden resultar positivas desde el día 1 de inicio de los síntomas y alcanza el pico alrededor de la primera semana ⁽³¹⁾. En pacientes que tienen un curso leve de la infección, el pico de la carga viral en muestras nasales y oro-faríngeas ocurre durante los primeros 5-6 días tras el inicio de síntomas y prácticamente desaparece al día 10. Si bien en algunos pacientes se detecta virus más allá del día 10, la carga viral es del orden de 100-1000 veces menor, lo cual sugeriría una baja capacidad de transmisión en estos días ^(8,9,10), en una serie publicada de 9 casos los intentos de cultivar el virus fueron imposible después del 8^{vo} día de comienzo de la enfermedad ⁽²⁹⁾.

En pacientes críticos o grave la carga viral es varias veces mayor que las que se encuentran en pacientes con curso más leve ⁽¹¹⁾ y la excreción viral puede ser más duradera. En 191 personas que requirieron hospitalización la duración mediana de excreción viral fue de 20 días y fue detectable hasta el final en los que fallecieron ⁽¹⁰⁾, los resultados positivos luego de haber resultado negativos no son infrecuentes, no se ha podido determinar con certeza si esto depende de errores del procedimiento, reinfección o simplemente se están encontrando material genético viral no viable y no virus en replicación ⁽²⁹⁾.

Se concluye de acuerdo a las evidencias actuales, que la transmisión de la infección ocurriría fundamentalmente en los casos leves en la primera semana de la presentación de los síntomas, desde 1-2 días antes hasta 5-6 días después. En los casos más graves esta transmisión sería más intensa y más duradera, el CDC recomienda la reincorporación laboral del personal de salud si han pasado más de tres días de terminar la fiebre o los síntomas el centro europeo para el control de las enfermedades el ECDC recomienda si más de cinco días o 10 o más días desde el inicio de los síntomas ^(29,34).

El ECDC y la OMS actualmente recomiendan el diagnóstico de covid-19 mediante pruebas moleculares que detectan el ARN del virus de SARS-CoV-2.

Esta es considerada la prueba de referencia o “Gold standard”, pero requiere laboratorios de microbiología bien equipados, personal entrenado y reactivos múltiples y costosos.

Las investigaciones de las que se disponen para el diagnóstico covid-19 son:

- a) Determinación de PCR-RT en tiempo real en exudado naso faríngeo u otras muestras de vías respiratorias:
- b) Test de detección de antígenos virales.
- c) Test de detección de anticuerpos (Ac) en sangre capilar o en plasma (IgM e IgG).

Los test de AC son test rápidos, en los cuales se obtiene el resultado en aproximadamente 10 – 20 minutos (según el fabricante) capaces de detectar la presencia de anticuerpos frente a la infección por el virus SARSCoV-2, tanto IgM , que aparecen primero y representan una respuesta aguda a la infección como IgG que aparecen más tarde y son el reflejo de una infección pasada;

la detección de ambas inmunoglobulinas durante la prueba al mismo tiempo representa una infección subaguda en curso, donde el paciente probablemente aun sea capaz de transmitir la infección, según la carga viral en el momento de la prueba. ^(13,14)

Son pruebas sencillas de hacer, que representan la evolución de la infección según los mecanismos patogénicos de la interacción virus-huésped, por lo que tienen su momento de indicación para lograr el resultado esperado, pero deben ser interpretados con juicio, sobre todo por la tasa de falsos negativos en la detección de IgM.

Según ECDC cuentan con una sensibilidad mayor al 83% y una especificidad mayor al 95% en el curso de la infección. La respuesta de IgM en un enfermo covid-19 como promedio se encuentra al 7^{mo} día de los síntomas o de 10-12 días del contacto con la fuente, pero en la práctica puede demorar en aparecer desde varios días a dos semanas en dependencia del estado inmunológico del enfermo y en algunos casos puede no aparecer respuesta ⁽⁶⁻⁷⁻¹⁴⁻²⁸⁾. La IgG comienza a detectarse alrededor de la segunda semana de enfermedad o alrededor de la tercera semana de contacto con la fuente infectante.

También son importantes los test de anticuerpos, para comprobar la seroconversión o no de personas que enfermaron de coronavirus, para determinar la presencia de probables portadores de la enfermedad y para identificar personal de alto riesgo en hogares de ancianos, centros de personas sin amparo filial, muchas preguntas quedan por responder, ¿todos los pacientes desarrollan inmunidad ?, ¿una vez que aparece la inmunidad cuánto dura ?, ¿es igual la duración en el paciente que fue asintomático que en el sintomático ?.

Conclusiones

La interacción virus-huésped tradicional se corresponde con la evolución clínica observada en casos sintomáticos de COVID-19 y justifica la aproximación diagnóstica de utilizar las pruebas moleculares que detectan el ARN del virus de SARS-CoV-2 en la etapa virémica, de 2 a 3 días antes del inicio de los síntomas a 6-7 días luego del inicio de síntomas,

o de 7- 10 días luego del contacto con la fuente y el empleo de las pruebas inmunológicas de detección de anticuerpos en la fase inmune, considerada después del 10^{mo} día de contacto o del 7^{mo} día de inicio de los síntomas. Muchas preguntas quedan por responder: ¿todos los pacientes desarrollan inmunidad ?, ¿una vez que aparece la inmunidad, cuánto dura ?, ¿es igual la duración de la inmunidad en el paciente que fue asintomático que en el sintomático?

Referencias Bibliográficas.

1. WHO. Novel Coronavirus (2019-nCoV) situation reports. Geneva:WHO;01/01/2020 [citado 23 /01/ 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>
2. Ye Yi, Lagniton P, Ye S, Li E , Ren-He Xu. COVID-19: what has been learned and to be learned about the novel coronavirus disease. Int J Biol Sci. 2020[citado 18 /05/20];16(10): 1753–1766. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7098028/>
3. Bennett JE, Dolin R, Blaser M. Mandell, Douglas y Bennett. Enfermedades infecciosas. Principios y prácticas infecciosas. Principios y práctica. 8^{va} ed. España:Elsevier;2015
4. Kenneth McIntosh , Stanley Perlman: Coronavirus, incluido el síndrome respiratorio agudo grave (SRAG) y el síndrome respiratorio de Oriente Medio (SROM). En :Mandell, Douglas y Bennett enfermedades infecciosas, Principios y práctica. 8^{va} . Volumen 1. Disponible en: <https://www.clinicalkey.es/#!/browse/book/3-s2.0-C20140042335>
5. Ling Lin, Lianfeng Lu, Wei Cao & Taisheng Li. (2020) Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection—a review of immune changes in patients with viral pneumonia. Emerg Microbes Infect. 2020[citado 15/02/2020]; 9(1): 727-732. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7170333/>

6. Tobias M. Defensa contra la infección mediada por células .En: Mandell, Douglas y Bennett. Enfermedades infecciosas. Principios y práctica.8^{va} ed. Vol 1.España: Elsevier España;2015.
7. Zou L, Ruan F, Huang M, Liang L, Huang H, Hong Z. et al. SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients. N Engl J Med. 2020[citado 04/04/ 2020];382:1177-1179.Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2001737>
8. Pan Y, Zhang D, Yang P, Poon LLM, Wang Q. Viral load of SARS-CoV-2 in clinical samples. Lancet Infect Dis. 2020[citado 04/04/ 2020];20(4):411–412. Disponible en:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7128099/>
9. Wölfel R,Corman VC,Guggemos W,Niemeyer D,Ehmann R,Drosten C.et.al.Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019 . Nature .2020 [citado 04 /04/ 2020];581:465–469. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41586-020-2196-x>
10. Liu Y, Yan L-M, Wan L, Xiang T-X, Le A, Liu J-M. et al. Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19. Lancet Infect Dis. 2020[citado 04 /04/ 2020];20(6):656-657.Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32199493/>
11. WHO. Laboratory testing for 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in suspected human cases. 2020. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/10665-331501>
12. Li Z, Yi Y, Luo X, Wei C, Yongchen Z, Jing W, et al. Development and Clinical Application of A Rapid IgM-IgG Combined Antibody Test for SARS-CoV-2 Infection Diagnosis. J Med Virol.2020 [citado 04/04/ 2020] .Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jmv.25727>
13. Yan Rong G, Qing Dong C, Zhong Si H, De-Yun W, Yan Y, Kai-S, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019(COVID-19) outbreak –an update on the status. Mil Med Res. 2020[citado 04/04/ 2020] 7(1):11.Disponible en: <https://mmrjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40779-020-00240-0>

14. Xia S, Zhu Y, Liu M, Lan Q, Xu W, Wu Y, et al. Fusion mechanism of 2019-nCoV and fusion inhibitors targeting HR1 domain in spike protein. *Cell Mol Immunol*. 2020[citado 04/04/ 2020]; 17:765–767. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41423-020-0374-2>
15. Xiaowei Li, Manman G, Yizhao P, Liesu M, Shemin L, et al. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. *J Pharma Analysis*. 2020 [citado 04/04/ 2020];10(2):102-108. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2095177920302045>
16. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *Jama*. 2020[citado 04 /04/ 2020];323(11):1061-1069. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2761044>
17. Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) –China, 2020. *CCDC Weekly*. 2020[citado 21/07/2020];2(x):1-10. Disponible en: <https://www.publichealthontario.ca/-/media/documents/ncov/research-cdc-epidemiological-characteristics.pdf?la=en>
18. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Fengyun Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020[citado 20/05/2020]; 395(10223):507-513. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32007143/>
19. Field Briefing: Diamond Princess COVID-19 Cases[citado 04 /03/ 2020]. Disponible en: <https://www.niid.go.jp/niid/en/2019-ncov-e/9417-covid-dp-fe-02.html>
20. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020[citado 04 /03/ 2020];395(10223):497-506. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31986264/>

21. Chen L, Liu HG, Liu W, Liu J, Liu K, Shang J, *et al* .[Analysis of clinical features of 29 patients with 2019 novel coronavirus pneumonia]. Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi. 2020[citado 04 /03/ 2020];43(0):005.Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32026671/>

22. Mizumoto K, Kagaya K, Zarebski A, Chowell G. Estimating the asymptomatic proportion of coronavirus disease 2019 (COVID-19) cases on board the Diamond Princess cruise ship, Yokohama, Japan, 2020. Eurosurveillance. 2020 [citado 16 /03/ 2020]; 25(10):2000180. Disponible en: <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/15607917.ES.2020.25.10.2000180>.

23. Heshui S, Xiaoyu H, Nanchuan J, Yukun C, Osamah A, Jin G, *et al*. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study.Lancet.2020 [citado 16 /03/ 2020];20(4):425-434.Disponible en: [https://www.thelancet.com/article/S1473-3099\(20\)30086-4/fulltext](https://www.thelancet.com/article/S1473-3099(20)30086-4/fulltext)

24. Long B, Brady WJ, Koyfman A. Cardiovascular complications in COVID-19. Am J Emerg Med. 2020 [citado 16 /03/ 2020]; 38(7): 1504–1507. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7165109/>

25. Wei Z, Zheng Z, Xingzhi X, Qizhi Y, Jun L. Relation Between Chest CT Findings and Clinical Conditions of Coronavirus Disease (COVID-19) Pneumonia: A Multicenter Study. AJR. 2020[citado 16 /03/ 2020];214(5):1072-1077.Disponible en: <https://www.ajronline.org/doi/10.2214/AJR.20.22976>

26. Zhao J, Yuan Q, Wang H, Yingying S, Xin W, Jing Y, *et al*. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019.Clin Infect Dis. 2020[citado 30 /03/ 2020];71(16):2027-2034.Disponible en: <https://academic.oup.com/cid/article/doi/10.1093/cid/ciaa344/5812996>

27. Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, Katrin Z, Christian D, Clemens W, *et al.* Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature*. 2020. [citado 16 /03/ 2020];581(7809):465-469. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32235945/>

28. Xing Y, Mo P, Xiao Y, Zhao O, Zhang Y, Wang F. Post-discharge surveillance and positive virus detection in two medical staff recovered from coronavirus disease 2019 (COVID-19). 2020. *Euro Surveill*. 2020 [citado 16 /03/ 2020];25(10):2000191. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7078824/>

29. Zheng S, Fan J, Yu F, Xiaoyang L, Bin L, Qi W, *et al.* Viral load dynamics and disease severity in patients infected with SARS-CoV-2 in Zhejiang province, China, 2020: retrospective cohort study. *BMJ*. 2020 [citado 16 /03/ 2020];369: 1443. Disponible en: <https://www.bmj.com/content/369/bmj.m1443>

30. Guo L, Ren L, Yang S, Yingying W, Chao W, Yan X, *et al.* Profiling early humoral response to diagnose novel coronavirus disease (COVID-19). *Clin Infect Dis*. 2020 [citado 16 /03/ 2020];20(60). Disponible en: <https://academic.oup.com/cid/article/doi/10.1093/cid/ciaa310/5810754>

31. Wei Jie G, Zheng Yi N, Yu H, Wen Hua L, Chun-Quan O, Jian-Xing H, *et al.* Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020 [citado 16 /03/ 2020];382:1708-1720. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2002032>

32. CDC. Criteria for Return to Work for Healthcare Personnel with Suspected or Confirmed COVID-19 (Interim Guidance). 2020. Disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/return-to-work.html>



Esta obra está bajo una [licencia de Creative Commons Reconocimiento-
No Comercial 4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/).