

ARTÍCULO DE REVISIÓN

COVID-19: LA PANDEMIA POR EL NUEVO VIRUS SARS-CoV-2

Roberto Alfonso Accinelli ^{1,2,3,a,b}, Cristian Mingxiong Zhang Xu ^{3,c}, Jia-Der Ju Wang ^{3,c}, José Miguel Yachachin-Chávez ^{1,2,a}, Jaime Augusto Cáceres-Pizarro ^{2,4,d}, Karla Beatriz Tafur-Bances ^{1,2,a}, Roberto Gabriel Flores-Tejada ^{1,2,a}, Alejandra del Carmen Paiva-Andrade ^{2,e}

¹ Servicio de Neumología, Hospital Cayetano Heredia, Lima, Perú.

² Facultad de Medicina, Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima, Perú.

³ Instituto de Investigaciones de la Altura. Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima, Perú.

⁴ Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Cayetano Heredia, Lima, Perú.

^a Médico neumólogo; ^b maestro en Salud Pública; ^c médico cirujano; ^d médico anatomopatólogo; ^e estudiante de medicina.

RESUMEN

Durante las primeras semanas de 2020 se comenzaron a informar casos de personas con SARS-CoV-2 fuera de China, con un rápido aumento de casos y muertes en todo el mundo. El SARS-CoV-2 es un virus ARN monocatenario positivo, envuelto en una bicapa lipídica derivada de la membrana celular del huésped y constituido por cuatro proteínas estructurales (S, M, E y N), además de una hemaglutinina-esterasa. La unión de la proteína S con el receptor de enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) permite la entrada del virus a la célula huésped y es una potencial diana terapéutica. El 81% de los enfermos hace cuadro leve; el 14%, grave; y el 5% requiere cuidados intensivos. La fiebre es el síntoma más frecuente, seguido de tos y disnea. La mayoría de los pacientes no presentan leucocitosis pero sí linfopenia, con cultivos de esputo que no muestran otros patógenos. En las biopsias de pulmón de pacientes graves el hallazgo más llamativo es el daño alveolar difuso. Radiológicamente se aprecian patrones de vidrio esmerilado y alveolar, siendo las lesiones de predominio basal, subpleural y posterior, con una distribución periférica multifocal, afectando más el lóbulo inferior derecho. Hay una marcada respuesta inflamatoria, que llega hasta la tormenta de citoquinas, en la que el tratamiento antiinflamatorio con terapia de pulso con metilprednisolona estaría indicado. Aunque no existan estudios en gran escala respecto al uso de cloroquina/hidroxicloroquina, debido a la situación mundial se ha autorizado su uso por su efecto anti SARS-CoV-2 y anti-inflamatorio, el cual puede ser potenciado con el uso de azitromicina.

Palabras clave: Síndrome Respiratorio Agudo Grave; Neumonía Viral; Infecciones por Coronavirus; Pandemia (fuente: DeCS BIREME).

COVID-19: THE NOVEL SARS-CoV-2 PANDEMIC

ABSTRACT

During the first weeks of 2020, cases of SARS-CoV-2 began to be reported outside of China, with a rapid increase in cases and deaths worldwide. SARS-CoV-2 is a positive single-stranded RNA virus, encased in a lipid bilayer derived from the host cell membrane and consists of four structural proteins (S, M, E and N), plus a haemagglutinin-sterase. The binding of the S protein to the ECA2 receptor allows the entry of the virus into the host cell and is a potential therapeutic target. 81% of patients develop mild symptoms, 14% have severe symptoms and 5% require intensive care management. Fever is the most frequent symptom, followed by cough and dyspnea. Most patients do not present leukocytosis, but they do present lymphopenia with sputum cultures that do not show other pathogens. In lung biopsies of severe patients, the most noticeable finding is diffuse alveolar damage. Radiologically, ground glass and alveolar patterns are observed; the lesions being predominantly basal, subpleural, and posterior, with a multifocal peripheral distribution, more affecting the right lower lobe. There is a marked inflammatory response, up to the cytokine storm, in which anti-inflammatory treatment with pulse therapy with methylprednisolone would be indicated. Although there are no large-scale studies regarding the use of chloroquine / hydroxychloroquine, due to the global situation, its use has been authorized for its anti-SARS-CoV-2 and anti-inflammatory effect, which can be potentiated with the use of azithromycin.

Keyword: Severe Acute Respiratory Syndrome; Viral Pneumonia; SARS-CoV-2; Pandemics (source: MeSH NLM).

Citar como: Accinelli RA, Zhang-Xu CM, Ju-Wang JD, Yachachin-Chávez JM, Cáceres-Pizarro JA, Tafur-Bances KB, *et al.* COVID-19: la pandemia por el nuevo virus SARS-CoV-2. Rev Peru Med Exp Salud Publica. 2020;37(2):302-11. doi: <https://doi.org/10.17843/rpmesp.2020.372.5411>

Correspondencia: Roberto Alfonso Accinelli Tanaka; roberto.accinelli@upch.pe

Recibido: 25/03/2020
Aprobado: 08/04/2020
En línea: 20/04/2020

INTRODUCCIÓN

Desde el año 2020 el mundo enfrenta una nueva pandemia causada por el virus SARS-CoV-2 con un incremento que ya supera el millón de casos positivos y más de 50 000 muertes⁽¹⁾. En esta revisión narrativa se han seleccionado las referencias más resaltantes sobre este nuevo virus SARS-CoV-2 y datos sobre los mecanismos por los que afecta al humano, la fisiopatología clínica y el tratamiento de la enfermedad que causa.

EPIDEMIOLOGÍA

En diciembre de 2019, aparecieron casos de neumonía de etiología desconocida en Wuhan, China. Días después, esta enfermedad se extendió en diversos países vecinos, como Tailandia, Japón y Corea⁽¹⁾. Otros coronavirus han generado brotes de neumonía, como el síndrome respiratorio agudo grave (SARS, por sus siglas en inglés) de 2002-2003 que dejó 774 muertes y 8098 infectados^(2,3) y el síndrome respiratorio del Medio Oriente (MERS), originado en Arabia Saudita responsable de 848 muertes en 27 países durante 2012-2019⁽⁴⁾.

El periodo de incubación del SARS-CoV-2 es de 5 días en promedio⁽⁵⁾, semejante al del SARS-CoV-1 causante del brote del 2003⁽⁶⁾, pero mayor que el de la influenza H1N1 de 2009⁽⁷⁾. El ritmo reproductivo básico (R0), un parámetro que aproxima el promedio de casos nuevos generados por un paciente durante su periodo infeccioso, varía entre 1,4 y 2,5⁽⁸⁾.

Son tres las estrategias posibles para enfrentar esta pandemia: 1) no intervenir y esperar que la curva de la enfermedad se detenga cuando se enfermen todas las personas susceptibles; 2) mitigar; 3) buscar la supresión de la epidemia. Algunos modelos matemáticos en el extranjero han sugerido que, si no se toma ninguna medida, en tres meses se habrá infectado cerca del 80% de la población, y habría 510 000 muertos en Inglaterra y cerca de 2,2 millones en los Estados Unidos, con un colapso del sistema de salud. Si se usa la mitigación, se reducirían las muertes a 255 000 y 1,2 millones, respectivamente, pero también los sistemas de salud estarían sobrepasados. Sin embargo, si se emplean estrategias de supresión, la demanda de atención médica en el pico de la epidemia se reduciría en dos tercios, considerándose la mejor forma de enfrentar el problema⁽⁹⁾.

GENÉTICA, ESTRUCTURA Y MECANISMO DE INFECCIÓN

El SARS-CoV-2 se clasifica dentro del género *Betacoronavirus*, subfamilia *Orthocoronavirinae* y familia *Coronaviridae*. Los SARS-CoV y MERS-CoV pueden causar enfermedad grave, mientras que otros miembros de esta familia, como los HKU1, NL63, OC43 y 229E están asociados con síntomas leves^(10,11).

Los coronavirus son virus ARN monocatenarios positivos que tienen forma esférica y unas proteínas en forma de punta (proteínas de espiga) que se proyectan desde su superficie, de

las cuales deriva su nombre por semejar una corona solar. La secuencia de ARN de SARS-CoV-2 es de aproximadamente treinta mil nucleótidos de longitud y codifica tanto proteínas estructurales y como no estructurales⁽¹²⁾. El genoma del SARS-CoV-2 es solo 79,5% idéntico al del SARS-CoV-1, mientras que 96,2% al del murciélago *Rhinolophus affinis* (CoV RaTG13)⁽¹³⁾, motivo por el que se pensó que este animal sería el huésped natural, pero su pico diverge en el dominio de unión al receptor (RBD, por sus siglas en inglés), por lo que no se uniría de manera eficiente a la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) del humano. Por otro lado, los pangolines de Malasia (*Manis javanica*), importados ilegalmente a la provincia china de Guangdong, contienen coronavirus similares al SARS-CoV-2 y comparten algunos los seis residuos clave de RBD⁽¹⁴⁾.

Zhang y col. analizaron los genotipos de SARS-CoV-2 de pacientes de diferentes provincias de China con resultados positivos para la enfermedad y encontraron que el virus había mutado en varios de ellos, a pesar de que el grado de diversificación del SARS-CoV-2 es menor al de la influenza aviar (H7N9)⁽¹⁵⁾. Tang y col. analizaron los genomas de 103 muestras de SARS-CoV-2 y encontraron 2 tipos evolutivos predominantes, el tipo L (70%) y el tipo S (30%). Las cepas tipo L derivan del tipo S, y son evolutivamente más agresivas y contagiosas⁽¹⁶⁾.

El SARS-CoV-2 está envuelto en una bicapa lipídica derivada de la membrana de la célula huésped y constituido por cuatro proteínas estructurales que son la proteína espiga (S), membrana (M), envoltura (E) y nucleocápside (N), además de una hemaglutinina-esterasa⁽¹²⁾. La proteína S es una proteína fuertemente glicosilada que forma las puntas homotriméricas en la superficie de la partícula viral y es responsable del ingreso del virus en las células huésped. Esta proteína está formada por dos subunidades: S1 y S2, que se escinden dentro de las vesículas endocíticas durante el ingreso del virus⁽¹⁷⁾. La proteína M es la principal responsable de su forma y la más abundante en la estructura viral, mientras que la E se encuentra en pequeñas cantidades y es responsable de la liberación de las partículas virales de las células huésped. Ambas proteínas orquestan el ensamblaje del virus y la formación de las envolturas virales maduras⁽¹⁸⁾. La proteína N se encuentra en el núcleo interactuando con el ARN viral y dando forma a la nucleocápside. Esta proteína es necesaria para el empaquetamiento del ARN viral durante su ensamblaje⁽¹⁹⁾. La hemaglutinina-esterasa (HE) es una proteína presente en la superficie de algunos coronavirus, como el SARS-CoV-2. La hemaglutinina se fija a residuos de ácido siálico en la membrana plasmática de la célula huésped y la esterasa hidroliza grupos acetilo. Las características de la HE podrían potenciar el ingreso a las células huésped y la patogénesis de los coronavirus⁽²⁰⁾.

Para que el virus ingrese a las células huésped se requiere que el RBD de la subunidad S1 de la proteína S actúe como mediadora para unir el virus con los receptores celulares, mientras que la subunidad S2 es la mediadora de los eventos de fusión entre la membrana viral y celular⁽²¹⁾. Diferentes receptores celulares han sido descritos para los coronavirus.

Se cree que para el SARS-CoV-2, al igual que para el SARS-CoV-1, el receptor es la ECA2 presente en las células del tracto respiratorio inferior. La proteína S de la superficie del virus es la que se une a este receptor ECA2, siendo un punto crítico para la entrada del virus a las células⁽²²⁾. La afinidad del SARS-CoV-2 por el receptor ECA2 es incluso mayor que la del SARS-CoV-1⁽²³⁾. Durante el ingreso del virus en las células huésped, las subunidades S1 y S2 de la proteína S se tienen que escindir en diferentes puntos por diferentes proteasas, según el tipo de coronavirus. Se cree que para el SARS-CoV-2, al igual que para el SARS-CoV-1, la cathepsina L es una de las proteasas responsables de la escisión de estas subunidades después de la unión al receptor celular y durante la entrada del virus en endosomas⁽¹⁶⁾. El SARS-CoV-2 tiene también un punto de escisión adicional para una proteasa tipo furina. Esto sugiere que se produce una escisión por furina durante la salida viral de la célula huésped. Algunos experimentos *in vitro* mostraron que los inhibidores de la cathepsina L podrían inhibir la infección por SARS-CoV-1, así como de otros virus que dependen de la cathepsina L para su ingreso⁽¹⁸⁾. La presencia de un sitio de escisión para cathepsina L en el SARS-CoV-2 abre la posibilidad de que los inhibidores de esta proteasa sean útiles para inhibir la infección por este virus⁽²⁰⁾.

Anticuerpos contra el RBD y la subunidad S2 de la proteína S en el SARS-CoV y en el MERS-CoV han mostrado efectividad para neutralizar la infección celular *in vitro*. Es más, se probaron estos anticuerpos en experimentos en animales y pacientes infectados durante los brotes de estas enfermedades⁽¹¹⁾. Diferentes anticuerpos monoclonales específicos contra el RBD no lograron unirse a la proteína S del SARS-CoV-2⁽²¹⁾, pero el CR3022 sí se unió con gran afinidad al RBD del SARS-CoV-2⁽²²⁾. Estos estudios demuestran que existen diferencias entre los RBD del SARS-CoV1 y los del SARS-CoV-2 que impactan en la reactividad cruzada de muchos anticuerpos. Desarrollar anticuerpos efectivos contra el RBD del SARS-CoV-2 podría ser una vía promisoriosa para frenar esta pandemia.

Finalmente, el resultado de la fusión de las membranas viral y celular es la liberación del genoma viral en el citoplasma de la célula huésped. Una vez allí, la traducción del extremo 5' del ARN viral produce la ARN-polimerasa dependiente del ARN. Esta polimerasa utiliza el ARN viral como plantilla para generar ARN mensajeros (ARNm) específicos del virus a partir de cadenas subgenómicas negativas intermediarias. La traducción de los ARNm subgenómicos genera proteínas virales estructurales y no estructurales. Cuando se han producido suficientes proteínas estructurales y ARN viral, se produce su ensamblaje y gemación en el retículo endoplasmático y aparato de Golgi, con la consiguiente formación y liberación de viriones⁽²²⁾.

Como el SARS-CoV-2 no se deriva de ningún esqueleto de virus usado previamente⁽²⁴⁾, y por la eficiente forma como su RBD se une al receptor ECA2 humano, que es diferente a las predichas previamente^(25,26), es imposible que este nuevo virus sea producto de manipulación genética de laboratorio.

Se ha originado por selección natural, ya sea en un animal huésped antes de la transferencia zoonótica, o en humanos después de ella⁽²⁷⁾.

PRESENTACIÓN CLÍNICA

De un total de 44 415 casos, el 81% desarrolló manifestaciones leves; el 14%, graves; y el 5% ingresaron a una unidad de cuidados intensivos (UCI)⁽²⁸⁾. Los pacientes con síntomas leves pueden estar sin fiebre durante los 2 primeros días, pero esta aparece entre los días 3 y 6. En los casos más graves, entre el inicio del primer síntoma hasta la neumonía, la admisión hospitalaria, el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) y el ingreso a UCI pasan cinco, siete, ocho a nueve, y de nueve a diez días, respectivamente⁽²⁹⁾. El 41,8% de los pacientes que ingresan por neumonía presentan SDRA⁽³⁰⁾. Los síntomas pueden llegar a ser indistinguibles de otras infecciones respiratorias⁽³¹⁾.

La fiebre es el síntoma más frecuente (de 76,51% a 93,5%)⁽³³⁾. Cuando supera los 39 °C se asocia con un cuadro más grave y, paradójicamente, también a disminución del riesgo de muerte⁽³⁰⁾. La tos varía en frecuencia de 45,8%⁽³³⁾ a 82%⁽³⁴⁾ y en menor proporción puede ser productiva (de 32,2% a 41,3%)^(30,32). La disnea fluctúa de 1,3% a 39,8% y se asocia a un mayor riesgo del SDRA⁽³⁰⁾. Se presenta dolor de garganta en el 14,1% de los pacientes⁽³²⁾; anorexia, en el 40%^(28,35); anosmia o hiposmia, en el 30%⁽³⁴⁾; y mialgias, entre el 3,4%⁽³²⁾ y el 35,8%⁽³⁶⁾. Los síntomas menos frecuentes son hemoptisis en el 5% de casos⁽³⁵⁾, diarreas entre el 4,8% y el 7,4%^(32,36), dolor torácico entre el 2% y el 3% de casos^(32,34), náuseas y vómitos entre el 1,34% y el 3,9%^(32,36).

La mayoría de los pacientes no presentan leucocitosis, pero sí linfopenia. Los cultivos de esputo raramente muestran otros patógenos⁽³⁷⁾, pero hay un empeoramiento progresivo que llega hasta la insuficiencia respiratoria, se observa un compromiso radiológico extenso y cambios de daño alveolar difuso en la patología pulmonar. El grave deterioro se debe a una intensa respuesta inflamatoria contra el SARS-CoV-2⁽⁴⁰⁾, ya que la sobreinfección bacteriana o micótica antes de entrar a ventilación mecánica es muy rara en esta enfermedad⁽³⁸⁾. Un factor que puede agravar a estos pacientes es el reflujo gastroesofágico, que empeora todas las enfermedades respiratorias al introducirse involuntariamente contenido gástrico a los pulmones causando una neumonitis química que incrementa importantemente la respuesta inflamatoria⁽³⁹⁾.

Al momento del diagnóstico, los pacientes con SARS-CoV-2 con un nivel de linfocitos más bajo son los que presentan mayor gravedad⁽⁴⁰⁾. Otro marcador hematológico que podría correlacionar con la gravedad de la enfermedad son los megacariocitos, los cuales incrementan cuando la producción de trombopoyetina se eleva en respuesta a citoquinas proinflamatorias como la interleuquina-6 (IL-6)⁽⁴¹⁾.

En los pacientes con SARS-CoV-2 el número de plaquetas se correlaciona positivamente con la estancia hospitalaria; mientras que el valor de linfocitos, negativamente. Por ello, el índice plaquetas a linfocitos (PLR, por sus siglas en inglés) es un buen índice de inflamación y está asociado con el pronóstico de la enfermedad ⁽⁴⁰⁾.

La principal causa de mortalidad por SARS-CoV-2 es la insuficiencia respiratoria por SDRA (53%) y la segunda daño miocárdico con insuficiencia cardíaca (7%), falleciendo el 33% por una combinación de ambas. El daño miocárdico con frecuencia es por miocarditis fulminante. El mecanismo sería un síndrome de tormenta de citoquinas activado por el virus o la miocarditis fulminante. En el mismo estudio se informa que los fallecidos tenían valores de glóbulos blancos, linfocitos, plaquetas, albúmina, bilirrubina total, nitrógeno ureico, creatinina, mioglobina, troponina cardíaca, proteína C reactiva (PCR) e IL-6 significativamente diferentes a los del grupo control ⁽⁴²⁾.

La tormenta de citoquinas es un estado de hiperinflamación autosostenida que se produce, junto con una inadecuada estimulación inmune, debido a que el paciente es incapaz de aclarar los antígenos del virus, en este caso los del SARS-CoV-2 ⁽⁴³⁾. La disfunción del sistema inmune innato que involucra a la IL-1 es fundamental en la patogénesis de la enfermedad ⁽⁴⁴⁾. La linfocitopenia hemofagocítica secundaria (sHLH) es un síndrome hiperinflamatorio poco reconocido que se caracteriza por una hipercitoquinemia fulminante y mortal con insuficiencia multiorgánica ⁽⁴⁵⁾. En adultos, la sHLH se desencadena con mayor frecuencia por infecciones virales ⁽⁴⁶⁾ y ocurre en 3,7% a 4,3% de los casos de sepsis ⁽⁴⁷⁾. Teniendo en cuenta esta, hay una gran posibilidad que existan casos de SARS-CoV-2 que podrían ser considerados como sHLH ⁽³⁵⁾.

La mortalidad entre los pacientes con SARS-CoV-2 que se hospitalizan es del 32% ⁽³⁴⁾, pero si ingresan a UCI, este porcentaje asciende hasta 61,5% ⁽⁴⁸⁾, más aún si son sometidos a ventilación mecánica (81%-97%) ^(32,34).

DIAGNÓSTICO

La reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR, por sus siglas en inglés) es el método de diagnóstico del SARS-CoV-2, con una sensibilidad de aproximadamente el 70%. La negatividad del hisopado faríngeo no descarta la enfermedad, pues los ácidos nucleicos virales pueden estar en otros tejidos y fluidos corporales ⁽⁴⁹⁾. En el día cero de la infección la toma de muestra de la cavidad oral es la de mayor sensibilidad, pero al día cinco el hisopado anal es el de más rentabilidad ⁽⁵⁰⁾, ya que muestra una dinámica variable de la presencia del virus en el cuerpo. Rutinariamente se toma la muestra en la nasofaringe, que da un rendimiento del 63%, y en la orofaringe, con un rendimiento del 32%, pero en el esputo, 72%; en el cepillado por broncoscopia, 46%; en el lavado broncoalveolar por broncoscopia, 93%, y en la sangre, 1% ⁽⁵⁰⁾. Ya hay desarrolladas pruebas cuantitativas para conocer la carga del SARS-CoV-2, pero aún no están estandarizadas ⁽⁵¹⁾, salvo la de los CDC ⁽⁵²⁾.

La detección de anticuerpos tipo IgM e IgG es nula o mínima en los primeros días. Con el pasar de los días sigue una curva ascendente que concuerda con la disminución de la carga viral, por lo que el examen de inmunoglobulinas serviría cuando la RT-PCR es negativa ⁽⁴⁹⁾, y en ello se basan las pruebas rápidas serológicas para detectar IgM e IgG. En el caso del SARS-CoV-2, los primeros estudios sugieren que la mayoría de los pacientes seroconvierten entre 7 y 11 días después de la exposición al virus. Por lo cual, la prueba de anticuerpos no es útil cuando la enfermedad es aguda ⁽⁵³⁾. Esta prueba puede facilitar el rastreo de contactos, la vigilancia serológica local, regional, departamental y nacional; y con la identificación de aquellos que ya han tenido el virus y si desarrollaron protección inmune ⁽⁵¹⁾. La sensibilidad de las pruebas rápidas que utilizan ensayos inmunocromatográficos de flujo lateral para IgM e IgG es de 57% y 81%, respectivamente. Cuando se combinan ambas inmunoglobulinas, la sensibilidad alcanza el 82% ^(49,54).

ELIMINACIÓN DEL VIRUS SARS-CoV POR MEDIOS FISICOQUÍMICOS

Existen estudios relacionados con la erradicación del virus SARS-CoV-1 por medios fisicoquímicos que podrían aplicarse a esta nueva pandemia. La exposición al virus SARS-CoV-1 por un minuto a radiación ultravioleta tipo C (UVC, 200-280 nm de longitud de onda) a una distancia de 3 cm causa inactivación parcial y es completa a los 6 minutos. Una temperatura de 75 °C produce su inactivación completa a los 45 minutos y necesita el doble de tiempo con temperaturas menores (56 °C y 65 °C). La formalina y el glutaraldehído, a 37 °C, y elementos con pH con acidez o alcalinidad extremas destruyen al virus ⁽⁵⁵⁾. Comparado con el adenovirus y con una especie de bacteriófago, el coronavirus es de 7 a 10 veces más susceptible a la radiación ultravioleta ⁽⁵⁶⁾.

TRATAMIENTO

Por tratarse de un virus al que los humanos no han estado expuestos ni tiene tratamiento demostrado, impedir el contagio es la primera y más importante medida, lo que se logra con el aislamiento del caso ⁽⁵⁷⁾. No existen estudios sobre la efectividad del uso de mascarillas e higiene de manos para disminuir el contagio por SARS-CoV-2; sin embargo, sí existen en otras enfermedades virales como la influenza, en la que el uso de mascarillas e higiene de manos disminuyó la transmisión de la infección en 67% ⁽⁵⁸⁾ y hasta en 6 veces el valor de la infección si es que se emplean mascarillas quirúrgicas ⁽⁵⁹⁾. En una revisión sistemática se encontró que el uso de mascarillas quirúrgicas comparadas a las N95 protege de la misma manera ante una epidemia por influenza ⁽⁶⁰⁾.

La prevención primaria en una epidemia viral se logra con la aplicación de una vacuna, la que aún no ha sido desa-

rrollada contra SARS-CoV-2, y buscando que los enfermos y los sanos no estén en proximidad, lo que a nivel poblacional se traduce en el aislamiento social y, de no ser éste suficiente, con la cuarentena de una comunidad. Es por ello que al paciente con SARS-CoV-2 se le envía a su domicilio con el fin de aislarlo hasta que se recupere y no sea fuente de contagio. Durante este periodo debe controlarse la temperatura y funciones vitales usando antipiréticos y sintomáticos de ser necesario. Si el paciente se deteriora debe ser trasladado a un hospital donde recibirá oxígeno si su saturación es menor a 90% o, en caso de gestantes, si es menor a 92%. Si fuera necesario, ingresará a UCI y, si lo requiere, se le pondrá en ventilación mecánica (VM). Esta VM se inicia, en la medida de lo posible, con la forma no invasiva (NI), y si el paciente no la tolera o tiene insuficiencia respiratoria refractaria, con VM invasiva. Durante la VM deben seguirse las estrategias de protección, como volúmenes corrientes bajos y pronación. De no evolucionar bien en VM, de disponer del recurso, se le puede brindar oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO, por sus siglas en inglés) ⁽⁶¹⁾.

No hay estudios grandes controlados en que se haya demostrado la efectiva acción de algún medicamento en pacientes con SARS-CoV-2. Siendo una enfermedad viral, se ha considerado emplear tratamientos exitosos en otras virosis, como los efectivos en el SIDA, recomendándose Lopinavir/Ritonavir durante 14 días ⁽⁶¹⁾. Sin embargo, los resultados de un estudio abierto, pero aleatorio en la asignación de los 200 pacientes, no demostraron que sea efectivo ⁽⁶²⁾.

El remdesivir, un análogo de la adenosina, es un prometededor antiviral en virus ARN (incluido el SARS/MERS-CoV-5). En modelos de primates no humanos se observó un 100% de protección contra el ébola ⁽⁶³⁾. *In vitro*, contra el SARS-CoV-2 tiene una concentración efectiva semimáxima (EC50) de 0,77 μM , una concentración semicitotóxica (CC50) mayor a 100 μM y un índice de selectividad (SI) de más de 129,87 ⁽⁶⁴⁾, valores que han motivado su uso en esta epidemia.

La ivermectina, un antiparasitario aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés) y considerado en la lista de medicamentos esenciales de la OMS, tiene acción antiviral por su actividad inhibitoria del transporte nuclear. En cultivo celular, una dosis única reduce en unas 5000 veces el ARN del SARS-CoV-2 a las 48 horas de su administración ⁽⁶⁵⁾.

La cloroquina, un medicamento de bajo costo usado por más de setenta años contra la malaria y por sus propiedades antiinflamatorias en enfermedades reumatológicas como el lupus eritematoso sistémico y la artritis reumatoide, ha mostrado superioridad contra el tratamiento de control en los pacientes con SARS-CoV-2 con neumonía, lo cual ha mejorado las imágenes radiográficas, promovido la desaparición del virus y acortado el curso de la enfermedad, sin reacciones adversas graves ⁽⁶⁶⁾. En estudios *in vitro* con SARS-CoV-2 se

halló que la cloroquina (EC50 = 1.13 μM ; CC50 > 100 μM , SI > 88.50) bloquea la infección viral a una concentración micromolar baja y, por su alto índice de selectividad, con gran efectividad y baja toxicidad ⁽¹¹⁾. Al interferir con la glicosilación terminal de la ECA2, que es el receptor celular del SARS-CoV-2, impide la unión virus-receptor y así la infección, y al aumentar el pH endosómico inhibe la replicación viral ⁽⁶⁷⁾. Su acumulación en los linfocitos y en los macrófagos causa un efecto antiinflamatorio al reducir la liberación de las citoquinas inflamatorias, en especial IL-6 y TNF- α ⁽⁶⁸⁾.

La hidroxiclороquina, un análogo de la cloroquina, en pacientes con SARS-CoV-2 a una dosis de 200 mg cada 8 horas durante 10 días, redujo la carga viral entre los 3 y 6 días. Al añadirse azitromicina 500 mg el primer día y 250 mg los siguientes 4 días, la eficiencia aumentó y se llegó a erradicar al virus en menor tiempo ⁽⁶⁹⁾. La azitromicina fue empleada como antibiótico, pero consideramos que este resultado se debe al efecto antiinflamatorio de este fármaco ⁽⁷⁰⁾.

En una revisión sistemática se concluye que hay evidencia racional preclínica de la efectividad y de la seguridad del uso de cloroquina que justifica investigar su uso ⁽⁷¹⁾. En la misma revisión se recoge la opinión de tres sociedades médicas que en sus consensos apoyan su empleo. El 28 de marzo de 2020, la FDA emitió una «Autorización de uso de emergencia» permitiendo que la hidroxiclороquina y la cloroquina se usen en pacientes adolescentes y adultos con SARS-CoV-2 ⁽⁷²⁾.

Ante la pandemia en curso, la cloroquina/hidroxiclороquina, asociada o no con azitromicina, es la alternativa terapéutica para emplear en personas sin enfermedades cardiovasculares u otras condiciones médicas que impidan su uso. Con el tratamiento se pretende evitar la progresión de la enfermedad y no llegar al SDRA. Pero en los pacientes en tormenta de citoquinas se busca la inhibición de los mediadores proinflamatorios ⁽⁴⁷⁾, para lo cual la metilprednisolona en pulsos a un gramo diario por tres días es lo indicado. Al igual que en otras virosis respiratorias epidémicas, no está indicado el uso de esteroides a dosis rutinarias de hasta 2 mg/kg al día y es perjudicial ⁽⁷³⁾.

HALLAZGOS HISTOPATOLÓGICOS PULMONARES

Los hallazgos observados en un pequeño número de biopsias pulmonares de pacientes infectados por SARS-CoV-2 nos permiten apreciar de base cambios histológicos no muy diferentes de lo observado en otros procesos infecciosos virales pulmonares, en particular con otros tipos de coronavirus. El espectro de hallazgos microscópicos es variable. Dichos hallazgos tienen en común la lesión del epitelio ciliado en la vía aérea y de los neumocitos alveolares, y la extensión del daño es un factor agravante de la sintomatología de los pacientes.

De manera similar a lo visto en el SARS-CoV y el MERS-CoV se ha observado en el microscopio que el com-

promiso pulmonar grave puede incluir edema alveolar, exudados proteináceos, membranas hialinas, hiperplasia de neumocitos, variable grado de infiltración por células inflamatorias y algunas células multinucleadas⁽³³⁾. Posiblemente como parte del desarrollo de un proceso tipo daño alveolar difuso y neumonía organizada⁽⁷⁴⁾.

Otros patógenos virales que causan compromiso pulmonar ya han dado luces sobre el daño celular vía mediación de la apoptosis, mecanismo que probablemente esté implicado en el SARS-CoV-2, y que de la mano con la respuesta inflamatoria humoral y celular del paciente podría ser responsable del variado grado de afección clínica que se observa en la presente pandemia⁽⁷⁵⁾. En los casos evaluados se pudo identificar el patógeno haciendo uso de pruebas moleculares como PCR/hibridación fluorescente in situ (FISH, por sus siglas en inglés), microscopía electrónica^(2,75) e inmunohistoquímica⁽⁷⁶⁾.

RADIOLOGÍA PULMONAR

En las tomografías computarizadas (TC) el lóbulo inferior derecho es el más afectado⁽⁷⁷⁻⁸¹⁾. En los pacientes con infección asintomática de SARS-CoV-2, la TC evidencia un compromiso pulmonar de en promedio tres segmentos y a las dos o tres semanas llegan a comprometerse trece⁽⁷⁷⁾. Dos días después del inicio de los síntomas 44% de los pacientes tiene una TC anormal, llegando al 91% entre los 3-5 días⁽⁷⁸⁾. El primer daño radiológico que aparece es en vidrio esmerilado^(77,78,80). Los patrones radiológicos más frecuentes son el de vidrio esmerilado y el alveolar, con una distribución periférica multifocal⁽⁷⁷⁻⁸⁴⁾.

Los signos radiológicos de una infección bacteriana, como pueden ser la cavitación pulmonar^(77,79,81,82,85) y el árbol en brote, están ausentes^(77,79,82), y es infrecuente el derrame pleural^(77-79,81-85), como la presencia de ganglios mediastinales mayores de 10 milímetros^(77-79,81-83,85). Más de la mitad de los casos presentan engrosamiento de las ramas de la arteria pulmonar^(79,81,83,85) y opacidades reticulares finas^(77,79,81,83,85).

Según el tiempo y la gravedad de la enfermedad, el compromiso radiológico varía^(77-79,85). La enfermedad más extensa se presenta unos diez días después del inicio de los síntomas^(77,80). Se caracteriza por ser unilateral y de vidrio esmerilado (93%) antes de la aparición de síntomas. Dentro de la primera semana el predominio pasa a ser bilateral (90%) y es menor el vidrio esmerilado (81%), que disminuye a 57% durante la segunda semana y aún más después de ella y llega a ser 33%, mientras que la presencia del patrón alveolar de consolidación se incrementa a 40 y a 53%⁽⁷⁷⁾.

Pan F, *et al.* clasifican en 4 etapas el compromiso pulmonar por SARS-CoV-2: en la etapa uno (0-4 días) predominan las opacidades en vidrio esmerilado (75%) con una puntuación de enfermedad radiológica de 2 ± 2 . En la etapa dos (5-8 días) es más frecuente el empedrado (53%) con un aumento en la puntuación total a 6. En la etapa tres (9-13

días) es mayor la consolidación (91%) con el pico de puntaje en 7. En la etapa cuatro (≥ 14 días) resolución gradual de la consolidación (75%) en pacientes con un puntaje disminuido a 6 sin patrón de empedrado⁽⁸⁰⁾ (Figura 1).

Siguiendo la clasificación de la *China National Health Commission*, los pacientes con SARS-CoV-2 graves y muy graves eran de mayor edad que los leves y comunes, pero no tenían mayor frecuencia de comorbilidades⁽⁷⁹⁾. En ellos la incidencia de lesiones difusas en la TC, el puntaje de extensión, la distorsión arquitectónica, las bronquiectasias de tracción y los derrames pleurales fueron más comunes, lo que puede

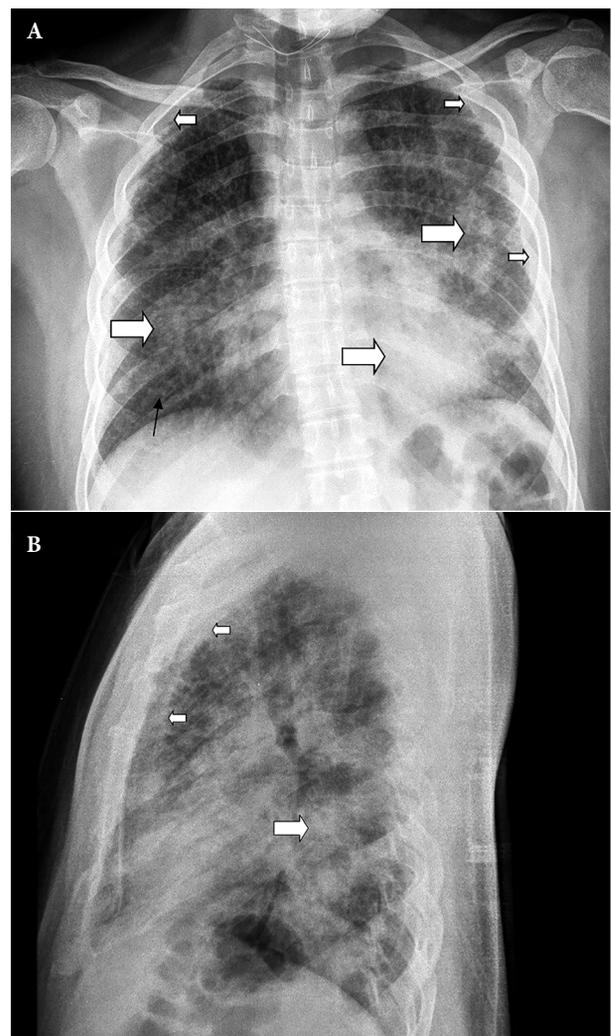


Figura 1. Radiografías torácicas, posteroanterior y lateral, de un paciente con síndrome de Down y tetralogía de Fallot que fue hospitalizado en Lima por cuadro clínico sospechoso de SARS-CoV-2. A) Los diafragmas están a la misma altura. Hay engrosamiento pleural laminar bilateral a predominio izquierdo (flechas blancas pequeñas). Los bordes de la silueta cardíaca, que está aumentada de tamaño, están borrados por compromiso del parénquima subyacente. Hay una consolidación de espacios aéreos retrocardíaca que se proyecta sobre el corazón, y consolidaciones en la zona media de ambos pulmones (flechas blancas grandes). Se observan imágenes nodulares de diferente tamaño y densidad en ambos campos pulmonares (flecha negra delgada). B) Se observa una consolidación de espacios aéreos retrocardíaca (flecha blanca grande) y un engrosamiento pleural laminar anterior (flecha blanca pequeña).

reflejar que hayan recibido una mayor carga viral ⁽⁸⁶⁾, que la virulencia de SARS-CoV-2 fuera mayor, que la respuesta inmune frente a este virus fuera deficiente o una combinación de virulencia del agente y deficiencia del huésped ⁽⁷⁹⁾. Entre los pacientes que fallecen o tienen una estancia hospitalaria prolongada la evolución del CT es al deterioro o a la no mejoría ⁽⁷⁷⁾.

La TC se considera la modalidad de rutina para el diagnóstico por imágenes de los pacientes con neumonía por SARS-CoV-2, pero en países como en el Perú en donde no se dispone en todos los lugares de esta ayuda se debería emplear la radiografía (Figura 2). La evaluación radiológica es clave en pacientes con sospecha de SARS-CoV-2 y el reconocimiento rápido de la enfermedad es invaluable para el control de esta pandemia pues permite el aislamiento inmediato del paciente y garantiza un tratamiento oportuno ⁽⁷⁷⁾.

Para el diagnóstico de pacientes sospechosos con SARS-CoV-2, la TC de tórax es más sensible (88%, 888/1014) que la prueba molecular RT-PCR (59%, 601/1014). Antes de tener una prueba de RT-PCR positiva, entre el 60% al 93% tuvieron una TC torácica consistente con infección por SARS-CoV-2 y el 42% de los pacientes mostró mejoría en las TC de seguimiento antes que las RT-PCR se volvieran negativas ⁽⁸⁷⁾.

Los hallazgos radiológicos de la infección por SARS-CoV-2 son similares a los de una bronconeumonía aspirativa relacionada a la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) ^(88,89). La tos intensa que provocan las infecciones virales, como la infección por SARS-CoV-2, inducen al reflujo, y los pacientes entran al círculo vicioso tos-reflujo y reflujo-tos, que perpetúa e incrementa el daño pulmonar. Los hallazgos histológicos en esta condición son compatibles con el daño

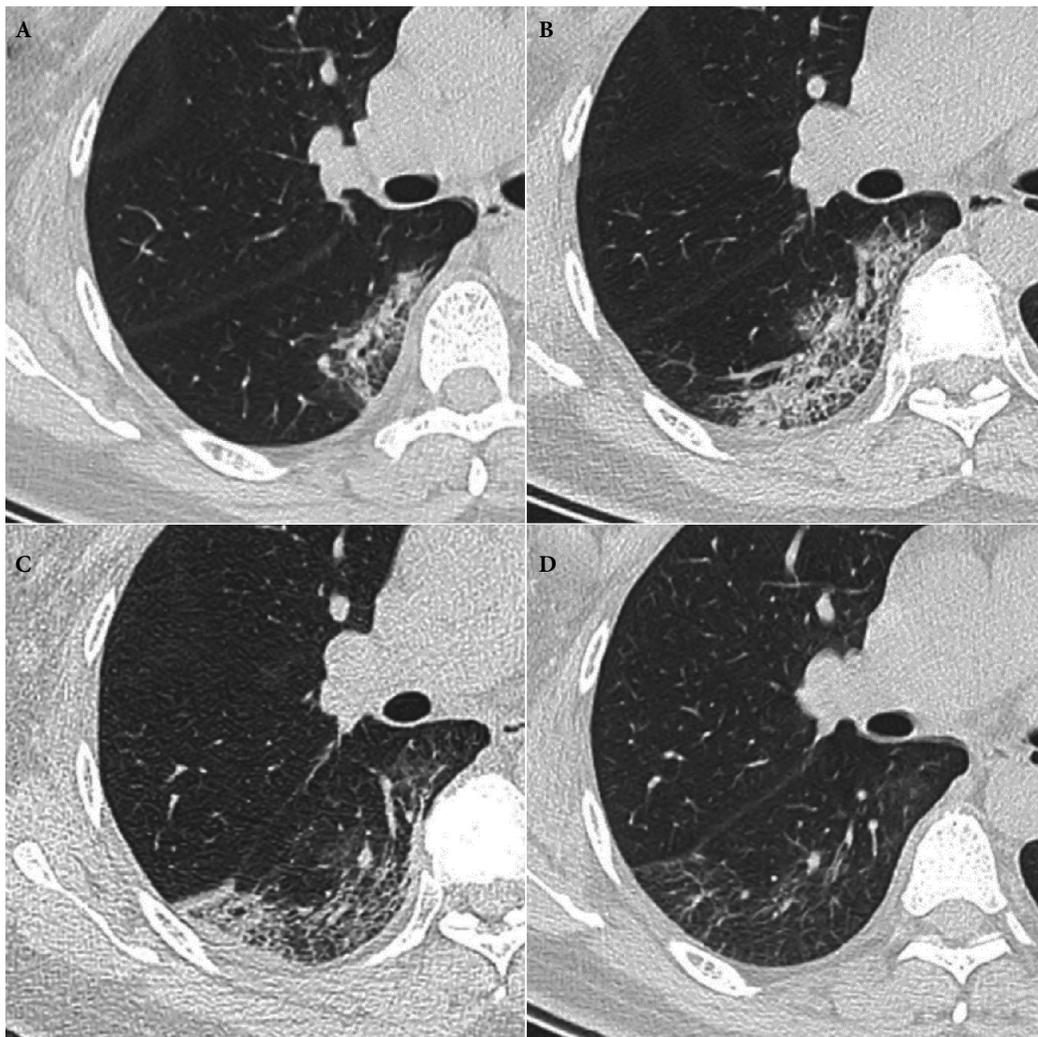


Figura 2. Se clasifican cuatro etapas del compromiso pulmonar por SARS-CoV-2, según Pan F *et al.* ⁽⁸⁰⁾. A) En la presentación (día 3) de un paciente de 47 años con 38,8 °C, se demostró una pequeña región en vidrio esmerilado subpleural con consolidación parcial en el lóbulo inferior derecho. B) El día 7 se observó una región agrandada en vidrio esmerilado con engrosamiento septal inter e intralobular superpuesto (patrón de empedrado) con consolidación parcial. C) El día 11 se observó una resolución parcial del vidrio esmerilado inicial con una nueva área de consolidación subpleural. D) El día 20 se observa imágenes de vidrio esmerilado residual mínimo y bandas parenquimatosas.

alveolar difuso, el cual también se presenta en pacientes que sufren aspiración⁽⁹⁰⁾, motivo por el cual agregar tratamiento no farmacológico contra la ERGE (posicionamiento en 90 grados y evitar alimentos desencadenantes) sería una gran estrategia adicional, sin costo e inocua, que podría mejorar el curso deletéreo de esta pandemia por SARS-CoV-2, la cual aún no cuenta con un tratamiento farmacológico demostrado⁽⁹¹⁾.

CONCLUSIONES

La enfermedad producida por el virus SARS-CoV-2 inicia con fiebre y síntomas respiratorios altos, pero en un grupo de pacientes progresa rápidamente a un cuadro de insuficiencia respiratoria por SDRA, por lo que requerirán ventilación mecánica; la mortalidad sobrepasa el 50% de los casos. Esta rápida evolución se debe a que este virus lleva a una tormenta de

citoquinas, en la que el tratamiento anti-inflamatorio con terapia de pulso con un gramo por día durante tres días de metilprednisolona estaría indicado. Actualmente, al no existir un medicamento respaldado por estudios adecuados en ninguna parte del mundo, la recomendación es el empleo de cloroquina-hidroxiclороquina con o sin azitromicina⁽⁹²⁾.

Contribución de los autores: RAA en la concepción y diseño del artículo; redacción del artículo; revisión crítica del artículo y aprobación de la versión final. CMZX, JDJW en el diseño del artículo; redacción del artículo; revisión crítica del artículo y aprobación de la versión final. JACP, KBTBc, JMY, RGFT en la redacción del artículo; revisión crítica del artículo y aprobación de la versión final. ACPA en el diseño del artículo; revisión crítica del artículo y aprobación de la versión final.

Fuente de financiamiento: Autofinanciado.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Novel Coronavirus (2019-nCoV) [Internet]. WHO. Report number: 1, 2020. [citado el 30 de marzo de 2020]. Disponible en https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200121-sitrep-1-2019-ncov.pdf?sfvrsn=20a99c10_4.
- Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, *et al.* A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020;382(8):727-733.
- Lam CWK, Chan MHM, Wong CK. Severe acute respiratory syndrome: clinical and laboratory manifestations. *Clin Biochem Rev.* 2004;25(2):121-132.
- Azhar EI, Hui DSC, Memish ZA, Drosten C, Zumla A. The Middle East Respiratory Syndrome (MERS). *Infect Dis Clin North Am.* 2019;33(4):891-905.
- Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK, Zheng Q, Meredith HR, *et al.* The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Ann Intern Med.* 2020 Mar [Epub ahead of print]. doi: 10.7326/M20-0504.
- Wong T-W, Tam W. Estimating SARS incubation period. *Emerg Infect Dis.* 2004;10(8):1503-1504.
- Yang Y, Sugimoto JD, Halloran ME, Basta NE, Chao DL, Matrajt L, *et al.* The transmissibility and control of pandemic influenza A (H1N1) virus. *Science.* 2009;326(5953):729-733.
- Liu Y, Gayle AA, Wilder-Smith A, Rocklöv J. The reproductive number of COVID-19 is higher compared to SARS coronavirus. *J Travel Med.* 2020;27(2). doi: 10.1093/jtm/taaa021.
- Ainslie KE, Walters C, Fu H, Bhatia S, Wang H, Baguelin M, *et al.* Report 11: Evidence of initial success for China exiting COVID-19 social distancing policy after achieving containment. Imperial College, 2020. [citado el 30 de marzo de 2020]. Disponible en <https://www.imperial.ac.uk/mrc-global-infectious-disease-analysis/covid-19/report-11-china-exiting-social-distancing/>.
- Bosch BJ, van der Zee R, de Haan CAM, Rottier PJM. The coronavirus spike protein is a class I virus fusion protein: structural and functional characterization of the fusion core complex. *J Virol.* 2003;77(16):8801-8811.
- Siu YL, Teoh KT, Lo J, Chan CM, Kien F, Escriu N, *et al.* The M, E, and N structural proteins of the severe acute respiratory syndrome coronavirus are required for efficient assembly, trafficking, and release of virus-like particles. *J Virol.* 2008;82(22):11318-11330.
- Fehr AR, Perlman S. Coronaviruses: An Overview of Their Replication and Pathogenesis. In: Maier HJ, Bickerton E, Britton P (eds.) *Coronaviruses: Methods and Protocols.* New York, NY: Springer New York; 2015. p. 1-23.
- Klauegger A, Strobl B, Regl G, Kaser A, Luytjes W, Vlasak R. Identification of a coronavirus hemagglutinin-esterase with a substrate specificity different from those of influenza C virus and bovine coronavirus. *J Virol.* 1999;73(5):3737-3743.
- Zhang T, Wu Q, Zhang Z. Pangolin homology associated with 2019-nCoV. [Online] bioRxiv. 2020. p. 2020.02.19.950253. [citado el 6 de abril de 2020]. Disponible en doi: 10.1101/2020.02.19.950253.
- Zhang L, Shen F-M, Chen F, Lin Z. Origin and evolution of the 2019 novel coronavirus. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America.* [citado el 6 de abril de 2020]. Disponible en doi: 10.1093/cid/ciaa112.
- Tang XL, Wu CC, Li X, Song YH, Yao XM, Wu XK, *et al.* On the origin and continuing evolution of SARS-CoV-2. *National Science Review.* 2020;1-26. doi: 10.1093/nsr/nwaa036.
- Wrapp D, Wang N, Corbett KS, Goldsmith JA, Hsieh C-L, Abiona O, *et al.* Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science.* 2020;367(6483):1260-1263.
- Bosch BJ, Bartelink W, Rottier PJM. Cathepsin L functionally cleaves the severe acute respiratory syndrome coronavirus class I fusion protein upstream of rather than adjacent to the fusion peptide. *J Virol.* 2008;82(17):8887-8890.
- Coutard B, Valle C, de Lamballerie X, Canard B, Seidah NG, Decroly E. The spike glycoprotein of the new coronavirus 2019-nCoV contains a furin-like cleavage site absent in CoV of the same clade. *Antiviral Res.* 2020;176:104742. doi: 10.1016/j.antiviral.2020.104742.
- Elshabrawy HA, Fan J, Haddad CS, Ratia K, Broder CC, Caffrey M, *et al.* Identification of a broad-spectrum antiviral small molecule against severe acute respiratory syndrome coronavirus and Ebola, Hendra, and Nipah viruses by using a novel high-throughput screening assay. *J Virol.* 2014;88(8):4353-4365.
- Elshabrawy HA, Coughlin MM, Baker SC, Prabhakar BS. Human monoclonal antibodies against highly conserved HR1 and HR2 domains of the SARS-CoV spike protein are more broadly neutralizing. *PloS one.* 2012;7(11):e50366.
- Tian X, Li C, Huang A, Xia S, Lu S, Shi Z, *et al.* Potent binding of 2019 novel coronavirus spike protein by a SARS coronavirus-specific human monoclonal antibody. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9(1):382-385. doi: 10.1080/22221751.2020.1729069.
- Masters PS. The molecular biology of coronaviruses. *Adv Virus Res.* 2006;66:193-292.

24. Almazán F, Sola I, Zuñiga S, Marquez-Jurado S, Morales L, Becares M, *et al.* Coronavirus reverse genetic systems: infectious clones and replicons. *Virus Res.* 2014;189:262–270.
25. Wan Y, Shang J, Graham R, Baric RS, Li F. Receptor Recognition by the Novel Coronavirus from Wuhan: an Analysis Based on Decade-Long Structural Studies of SARS Coronavirus. *J Virol.* 2020;94(7). doi: 10.1128/JVI.00127-20.
26. Sheahan T, Rockx B, Donaldson E, Sims A, Pickles R, Corti D, *et al.* Mechanisms of zoonotic severe acute respiratory syndrome coronavirus host range expansion in human airway epithelium. *J Virol.* 2008;82(5): 2274–2285.
27. Andersen KG, Rambaut A, Ian Lipkin W, Holmes EC, Garry RF. The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nat Med.* 2020. doi: 10.1038/s41591-020-0820-9.
28. Beeching NJ, Fletcher TE, Fowler R. Coronavirus disease 2019 (COVID-19). [Online] *BMJ Best Practice.* [citado el 20 de marzo de 2020]. Disponible en <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000168>.
29. Chan KW, Wong VT, Tang SCW. COVID-19: An Update on the Epidemiological, Clinical, Preventive and Therapeutic Evidence and Guidelines of Integrative Chinese-Western Medicine for the Management of 2019 Novel Coronavirus Disease. *Am J Chin Med.* 2020;1–26. [Epub ahead of print]. doi: 10.1142/S0192415X20500378.
30. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, *et al.* Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med.* 2020; [Epub ahead of print]. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.0994.
31. Singhal T. A Review of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19). *Indian J Pediatr.* 2020;87(4):281–286. doi: 10.1007/s12098-020-03263-6.
32. Yang W, Cao Q, Qin L, Wang X, Cheng Z, Pan A, *et al.* Clinical characteristics and imaging manifestations of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19): A multi-center study in Wenzhou city, Zhejiang, China. *J Infect.* 2020;80(4):388–393. doi: 10.1016/j.jinf.2020.02.016.
33. Tian S, Hu W, Niu L, Liu H, Xu H, Xiao S-Y. Pulmonary Pathology of Early-Phase 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) Pneumonia in Two Patients With Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2020; [Epub ahead of print]. doi: 10.1016/j.jtho.2020.02.010.
34. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, *et al.* Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020; 28;395(10229):1054-1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
35. 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;395(10223): 497–506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
36. Li L-Q, Huang T, Wang Y-Q, Wang Z-P, Liang Y, Huang T-B, *et al.* 2019 novel coronavirus patients' clinical characteristics, discharge rate, and fatality rate of meta-analysis. *J Medical Virol.* 2020; [Epub ahead of print]. doi: 10.1002/jmv.25757.
37. Zhang J-J, Dong X, Cao Y-Y, Yuan Y-D, Yang Y-B, Yan Y-Q, *et al.* Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy.* 2020; [Epub ahead of print]. doi: 10.1111/all.14238.
38. Arentz M, Yim E, Klaff L, Lokhandwala S, Riedo FX, Chong M, *et al.* Characteristics and Outcomes of 21 Critically Ill Patients With COVID-19 in Washington State. *JAMA.* 2020; [Epub ahead of print]. doi: 10.1001/jama.2020.4326.
39. Meyer KC. Gastroesophageal reflux and lung disease. *Expert Rev Respir Med.* 2015;9(4):383–385. doi: 10.1586/17476348.2015.1060858.
40. Qu R, Ling Y, Zhang Y-H-Z, Wei L-Y, Chen X, Li X-M, *et al.* Platelet-to-lymphocyte ratio is associated with prognosis in patients with coronavirus disease-19. *J Med Virol.* 2020; [Epub ahead of print]. doi: 10.1002/jmv.25767.
41. Behrens K, Alexander WS. Cytokine control of megakaryopoiesis. *Growth factors.* 2018;36(3-4):89–103. doi: 10.1080/08977194.2018.1498487.
42. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med.* 2020; [Epub ahead of print]. doi: 10.1007/s00134-020-05991-x.
43. Brisse E, Wouters CH, Matthys P. Advances in the pathogenesis of primary and secondary haemophagocytic lymphohistiocytosis: differences and similarities. *Br J Haematology.* 2016;174(2):203–217. doi: 10.1111/bjh.14147.
44. Miettunen PM, Narendran A, Jayanthan A, Behrens EM, Cron RQ. Successful treatment of severe paediatric rheumatic disease-associated macrophage activation syndrome with interleukin-1 inhibition following conventional immunosuppressive therapy: case series with 12 patients. *Rheumatology (Oxford).* 2011;50(2):417–419. doi: 10.1093/rheumatology/keq218.
45. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ, *et al.* COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020;395(10229):1033–1034. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0.
46. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, López-Guillermo A, Khamash-ta MA, Bosch X. Adult haemophagocytic syndrome. *Lancet.* 2014;383(9927):1503–1516. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61048-X.
47. Karakike E, Giamarellos-Bourboulis EJ. Macrophage Activation-Like Syndrome: A Distinct Entity Leading to Early Death in Sepsis. *Front Immunol.* 2019;10:55. doi: 10.3389/fimmu.2019.00055.
48. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, *et al.* Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med.* 2020; [Epub ahead of print]. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5.
49. Osterdahl M, Lee K, Ni Lochlainn M, Wilson S, Douthwaite S, Horsfall R, *et al.* Detecting SARS-CoV-2 at Point of Care: Preliminary Data Comparing Loop-Mediated Isothermal Amplification (LAMP) to PCR. *MedRxiv.* 2020; doi: 10.1101/2020.04.01.20047357.
50. Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G, *et al.* Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA.* 2020; [Epub ahead of print]. doi: 10.1001/jama.2020.3786.
51. Patel R, Babady E, Theel ES, Storch GA, Pinsky BA, St George K, *et al.* Report from the American Society for Microbiology COVID-19 International Summit, 23 March 2020: Value of Diagnostic Testing for SARS-CoV-2/ COVID-19. *mBio.* [Online]. 2020;11(2). doi: 10.1128/mBio.00722-20.
52. Center for Disease Control and Prevention. Real-Time RT-PCR Panel for Detection 2019-Novel Coronavirus. 2020; 1–12. [citado el 6 de abril de 2020]. Disponible en <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/downloads/rt-pcr-panel-for-detection-instructions.pdf>.
53. Zhang W, Du R-H, Li B, Zheng X-S, Yang X-L, Hu B, *et al.* Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: implication of multiple shedding routes. *Emerging microbes & infections.* 2020;9(1):386–389. doi: 10.1080/22221751.2020.1729071.
54. Udugama B, Kadhiresan P, Kozłowski HN, Malekjahani A, Osborne M, Li VYC, *et al.* Diagnosing COVID-19: The Disease and Tools for Detection. *ACS Nano.* [Online] 2020; [Epub ahead of print]. doi: 10.1021/acsnano.0c02624.
55. Darnell MER, Subbarao K, Feinstone SM, Taylor DR. Inactivation of the coronavirus that induces severe acute respiratory syndrome, SARS-CoV. *J Virol Methods.* 2004;121(1):85–91.
56. Walker CM, Ko G. Effect of ultraviolet germicidal irradiation on viral aerosols. *Environ Sci Technol.* 2007;41(15):5460–5465.
57. Dhama K, Sharun K, Tiwari R, Dadar M, Malik YS, Singh KP, *et al.* COVID-19, an emerging coronavirus infection: advances and prospects in designing and developing vaccines, immunotherapeutics, and therapeutics. *Hum Vaccin Immunother.* [Epub ahead of print]. doi: 10.1080/21645515.2020.1735227.
58. Aiello AE, Perez V, Coulborn RM, Davis BM, Uddin M, Monto AS. Face-masks, hand hygiene, and influenza among young adults: a randomized intervention trial. *PLoS one.* 2012;7(1): e29744.
59. Makison Booth C, Clayton M, Crook B, Gawn JM. Effectiveness of surgical masks against influenza bioaerosols. *J Hosp Infect.* 2013;84(1): 22–26. doi: 10.1016/j.jhin.2013.02.007.
60. Offeddu V, Yung CF, Low MSF, Tam CC. Effectiveness of Masks and Respirators Against Respiratory Infections in Healthcare Workers: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Infect Dis.* 2017;65(11):1934–1942. doi: 10.1093/cid/cix681.

61. Li T. Diagnosis and clinical management of severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection: an operational recommendation of Peking Union Medical College Hospital (V2.0). *Emerg Microbes Infect.* 2020;9(1):582–585. doi: 10.1080/22221751.2020.1735265.
62. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, *et al.* A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med.* 2020; [Epub ahead of print]. doi: 10.1056/NEJMoa2001282.
63. Warren TK, Jordan R, Lo MK, Ray AS, Mackman RL, Soloveva V, *et al.* Therapeutic efficacy of the small molecule GS-5734 against Ebola virus in rhesus monkeys. *Nature.* 2016;531(7594):381–385.
64. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, *et al.* Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res.* 2020;30(3):269–271. doi: 10.1038/s41422-020-0282-0.
65. Caly L, Druce JD, Catton MG, Jans DA, Wagstaff KM. The FDA-approved Drug Ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antiviral Res.* [Epub ahead of print]. doi: 10.1016/j.antiviral.2020.104787.
66. Gao J, Tian Z, Yang X. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci Trends.* 2020;14(1):72–73. doi: 10.5582/bst.2020.01047.
67. Vincent MJ, Bergeron E, Benjannet S, Erickson BR, Rollin PE, Ksiazek TG, *et al.* Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. *Virology.* 2005;2:69.
68. Savarino A, Boelaert JR, Cassone A, Majori G, Cauda R. Effects of chloroquine on viral infections: an old drug against today's diseases? *Lancet Infect Diseases.* 2003;3(11):722–727.
69. Gautret P, Lagier J-C, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, *et al.* Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents.* 2020;105949; [Epub ahead of print] doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949.
70. Steel HC, Theron AJ, Cockeran R, Anderson R, Feldman C. Pathogen- and host-directed anti-inflammatory activities of macrolide antibiotics. *Mediators of inflammation.* 2012;2012:584262.
71. Cortegiani A, Ingoglia G, Ippolito M, Giarratano A, Einav S. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. *J Crit Care.* 2020; [Epub ahead of print]. doi:10.1016/j.jcrc.2020.03.005.
72. Hinton DM. Request for Emergency Use Authorization For Use of Chloroquine Phosphate or Hydroxychloroquine Sulfate Supplied From the Strategic National Stockpile for Treatment of 2019 Coronavirus Disease. [Online] U.S. Food and Drug Administration. [Citado el 6 de abril de 2020]. Disponible en <https://www.fda.gov/media/136534/download>.
73. Ni Y-N, Chen G, Sun J, Liang B-M, Liang Z-A. The effect of corticosteroids on mortality of patients with influenza pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* 2019;23(1):99. doi: 10.1186/s13054-019-2395-8.
74. Gu J, Korteweg C. Pathology and pathogenesis of severe acute respiratory syndrome. *Am J Pathol.* 2007;170(4):1136–1147.
75. Liu J, Zheng X, Tong Q, Li W, Wang B, Sutter K, *et al.* Overlapping and discrete aspects of the pathology and pathogenesis of the emerging human pathogenic coronaviruses SARS-CoV, MERS-CoV, and 2019-nCoV. *J Med Virol.* 2020;92(5):491–494. doi: 10.1002/jmv.25709.
76. Yao XH, Li TY, He ZC, Ping YF, Liu HW, Yu SC, *et al.* A pathological report of three COVID-19 cases by minimally invasive autopsies. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi.* 2020;49(0):E009. doi: 10.3760/cma.j.cn112151-20200312-00193.
77. Shi H, Han X, Jiang N, Cao Y, Alwalid O, Gu J, *et al.* Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(4):425–434. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30086-4.
78. Bernheim A, Mei X, Huang M, Yang Y, Fayad ZA, Zhang N, *et al.* Chest CT Findings in Coronavirus Disease-19 (COVID-19): Relationship to Duration of Infection. *Radiology.* 2020;200463. doi: 10.1148/radiol.2020200463.
79. Zhao W, Zhong Z, Xie X, Yu Q, Liu J. Relation Between Chest CT Findings and Clinical Conditions of Coronavirus Disease (COVID-19) Pneumonia: A Multicenter Study. *AJR. Am J Roentgenol.* 2020;1–6. [Epub ahead of print]. doi: 10.2214/AJR.20.22976.
80. Pan F, Ye T, Sun P, Gui S, Liang B, Li L, *et al.* Time Course of Lung Changes On Chest CT During Recovery From 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) Pneumonia. *Radiology.* 2020;200370; [Epub ahead of print]. doi: 10.1148/radiol.2020200370.
81. Chung M, Bernheim A, Mei X, Zhang N, Huang M, Zeng X, *et al.* CT Imaging Features of 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV). *Radiology.* 2020;295(1):202–207. doi: 10.1148/radiol.2020200230.
82. Yoon SH, Lee KH, Kim JY, Lee YK, Ko H, Kim KH, *et al.* Chest Radiographic and CT Findings of the 2019 Novel Coronavirus Disease (COVID-19): Analysis of Nine Patients Treated in Korea. *Korean J Radiol.* 2020;21(4):494–500. doi: 10.3348/kjr.2020.0132.
83. Bai HX, Hsieh B, Xiong Z, Halsey K, Choi JW, Tran TML, *et al.* Performance of radiologists in differentiating COVID-19 from viral pneumonia on chest CT. *Radiology.* 2020;200823; [Epub ahead of print]. doi: 10.1148/radiol.2020200823.
84. Lin C, Ding Y, Xie B, Sun Z, Li X, Chen Z, *et al.* Asymptomatic novel coronavirus pneumonia patient outside Wuhan: The value of CT images in the course of the disease. *Clinical imaging.* 2020;63:7–9.
85. Albarello F, Pianura E, Di Stefano F, Cristofaro M, Petrone A, Marchioni L, *et al.* 2019-novel Coronavirus severe adult respiratory distress syndrome in two cases in Italy: An uncommon radiological presentation. *Int J Infect Dis.* 2020;93:192–197; [Epub ahead of print]. doi: 10.1016/j.ijid.2020.02.043.
86. 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; S1473-3099(20)30232-2; [Epub ahead of print]. doi:10.1016/S1473-3099(20)30232-2.
87. Ai T, Yang Z, Hou H, Zhan C, Chen C, Lv W, *et al.* Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases. *Radiology.* 2020;200642; [Epub ahead of print]. doi: 10.1148/radiol.2020200642.
88. Prather AD, Smith TR, Poletto DM, Tavora F, Chung JH, Nallamshetty L, *et al.* Aspiration-related lung diseases. *J Thorac Imaging.* 2014;29(5):304–309. doi: 10.1097/RTI.0000000000000092.
89. Lee AS, Ryu JH. Aspiration Pneumonia and Related Syndromes. *Mayo Clinic proceedings.* Mayo Clinic Proc. 2018;93(6):752–762. doi: 10.1016/j.mayocp.2018.03.011.
90. Haase J, Buchloh DC, Hammermüller S, Salz P, Mrongowius J, Carvalho NC, *et al.* Mechanical Ventilation Strategies Targeting Different Magnitudes of Collapse and Tidal Recruitment in Porcine Acid Aspiration-Induced Lung Injury. *J Clin Med.* 2019; pii: E1250. doi: 10.3390/jcm8081250.
91. Haruma K, Kinoshita Y, Sakamoto S, Sanada K, Hiroi S, Miwa H. Lifestyle factors and efficacy of lifestyle interventions in gastroesophageal reflux disease patients with functional dyspepsia: primary care perspectives from the LEGEND study. *Internal medicine.* 2015;54(7):695–701.
92. MINSA. Prevención y Atención de Personas Afectadas por COVID-19 en el Perú. [Online] Gobierno del Perú [Accessed: 14th April 2020]. Available from: https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/582550/ANEXO_-_RM_193-2020-MINSA.PDF.