

Nuevo coronavirus (SARS-COV-2): una amenaza global*

Ana C. Carvajal de Carvajal¹, Alejandro Rísquez Parra², Mariano Fernández Silano³, María Magdalena Barrios Briceño⁴, Marianella Rojas Rosales⁵, César Cuadra Sánchez⁶, Saúl Peña Arciniegas⁷, Carlos Walter Valecillos⁸, José Félix Oletta López⁹

Recibido: Abril 2020

Aceptado: Mayo 2020

Resumen

El nuevo coronavirus (SARS-CoV-2) identificado en Wuhan, China a principios de enero de 2020, es el agente infeccioso causante de la pandemia COVID -19, la cual ha sido declarada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) el 11 de marzo de 2020 y es una amenaza global por el número de casos y muertes así como el importante impacto en los sistemas de salud. La enfermedad se transmite de persona a persona a través de las gotas de saliva al hablar, toser o estornudar o al tocar las mucosas oral, conjuntival y nasal con las manos, después de tocar superficies contaminadas por el virus. La infección puede ser asintomática, la gran mayoría de los pacientes presentan una enfermedad leve o moderada, el 14 % puede presentar neumonía y enfermedad grave, un 5 % o más. El órgano principalmente afectado es el pulmón, sin embargo, es una enfermedad sistémica. La fisiopatología de la enfermedad aún no está bien comprendida, no hay untratamiento específico, aunque se están ensayando experimentalmente numerosos fármacos. La vacuna, según los expertos, tardará en desarrollarse. Los profesionales

sanitarios deben estar familiarizados con los aspectos de la enfermedad, así como con el diagnóstico y las medidas de control, entre otros.

Palabras clave: SARS-CoV-2; COVID-19; pandemia.

New Coronavirus (SARS-COV-2): a global threat

Ana C Carvajal de Carvajal, Alejandro Rísquez Parra, Mariano Fernández Silano, María Magdalena Barrios Briceño, Marianella Rojas Rosales, César Cuadra Sánchez, Saúl Peña Arciniegas, Carlos Walter Valecillos, José Félix Oletta López

Abstract

The new coronavirus (SARS-CoV-2) identified in Wuhan, China in early January 2020, is the infectious agent causing the COVID -19 pandemic, declared by the World Health Organization (WHO) on March 11, 2020. It has become a global threat due to the number of cases and deaths and its significant impact on health systems. The disease is transmitted from person to person by respiratory route through saliva droplets while speaking, coughing, or sneezing, or by touching the oral, conjunctival, and nasal mucosa with the hands after having touched surfaces contaminated by the virus. The infection may be asymptomatic, the vast majority of patients have mild or moderate disease, 14% may have pneumonia, and 5% or more can suffer severe disease. The main affected organs are the lungs but, it is a systemic disease. The pathophysiology of the disease is still not well understood, there is no specific treatment,

* Por invitación del Comité Editorial

1. Especialista en Infectología y en Gerencia de Servicio de Salud. Coordinadora de la Red COVID-19 y gestación.
2. Especialista en Pediatría y Epidemiología. Profesor Titular. Escuela Luis Razzeti. Facultad de Medicina. UCV.
3. Médico epidemiólogo, coordinador de investigación de la Facultad de Medicina UCV
4. Especialista en Medicina Interna e Infectología. Integrante de la Red COVID-19 y gestación.
5. Especialista en Medicina Interna e Infectología. Integrante de la Red COVID-19 y gestación.
6. Especialista en Microbiología. Coordinador de la Red COVID-19 y Gestación
7. Sanitarista. Presidente de la Sociedad Venezolana de Salud Pública.
8. Doctor en políticas y programación del desarrollo, Red defendamos la epidemiología nacional.
9. Especialista en Medicina Interna. Red Defendamos la epidemiología Nacional.
Email: <tomascar@gmail.com>

although numerous drugs are being experimentally tested and the vaccine, according to experts, could take some time to be ready. Healthcare professionals should be familiar with all aspects of the disease, as well as diagnosis and control measures.

Key words: SARS-CoV-2; COVID-19; pandemic.

Introducción

Nuevamente el mundo ha sido sorprendido por una enfermedad emergente, causada esta vez por un nuevo coronavirus (CoV), los primeros casos se presentaron en ciudadanos de la Ciudad de Wuhan, provincia de Hubei, China, con antecedentes de tener contacto con diferentes tipos de animales en un mercado de la ciudad, donde se expendían animales vivos (pollos, mariscos, serpientes, y otros animales), los pacientes comenzaron a presentar infección respiratoria (neumonía) y otras complicaciones, por lo cual fue bautizada como una “neumonía por un misterioso virus”, debido a las características clínicas y radiológicas, las cuales apuntaban a un origen viral, transmitido probablemente por el contacto con animales o sus productos en dicho mercado.^{1,2} El virus fue identificado el 7 de enero y la secuencia genética compartida por las autoridades Chinas con los países para que puedan identificar el virus mediante la prueba de la Reacción de Cadena Polimerasa en tiempo real (PCR-TR) específica para el virus,^{2,3} el cual ha sido denominado por el Comité Internacional de virus: SARS-CoV-2 la mayoría de los pacientes presentan una enfermedad leve caracterizada por fiebre, tos seca y fatiga, entre otros síntomas, pero un 14% pueden presentar neumonía y un 5% o más enfermedad crítica. Se han probado diferentes tratamientos experimentales pero hasta ahora no hay evidencia de efectividad, numerosos estudios y ensayos clínicos de fármacos y vacunas se están desarrollando en la actualidad.⁴ Para el 1 de abril de 2020, se han informado 2.397.216 casos confirmados y 162.956 muertes,⁵ debido a la propagación de la enfermedad a varios continentes y al incremento sostenido de casos, la OMS declaró la pandemia por covid-19 el 11 de marzo de 2020. Los organismos internacionales como la Organización Panamericana de la Salud (OPS) y otros organismos han publicado guías interinas al respecto,^{6,7}

igualmente las sociedades científicas a nivel mundial han publicado sus guías para la atención y cuidado de los pacientes. Las autoridades sanitarias de los países deben seguir las recomendaciones de los organismos internacionales y sensibilizar a los profesionales de la salud sobre esta nueva enfermedad denominada COVID-19. Así mismo, deben informar oportunamente a la población para evitar angustia y temores, los cuales surgen inevitablemente ante la presencia de un nuevo agente infeccioso.

Epidemiología

Un conglomerado de pacientes con infección respiratoria fue reportado por las autoridades sanitarias chinas a la OMS a finales de diciembre de 2019, los primeros casos se presentaron en personas que habían visitado un mercado de animales vivos y otros animales en la ciudad de Wuhan, ubicada en el centro del país, con una población estimada de 11 millones de habitantes y conexión aérea con diferentes partes del mundo.^{1,2} La fuente primaria apuntaba a la venta de animales vivos en un mercado específico de Wuhan. Algunos pacientes informaron haber visitado un mercado de alimentos diferente, mientras que otros no informaron ningún vínculo con tales ambientes, pero habían estado en contacto con personas que presentaban síntomas respiratorios. Ninguno de los casos reportados tuvo inicio de la enfermedad más de 14 días después del cierre del mercado implicado. China experimentó un brote muy importante en la ciudad de Wuhan y luego en toda la provincia de Hubei, lo cual motivó a implementar la cuarentena más importante en tiempos modernos, cuando se decretó el cierre de dicha provincia, la cual tiene una población estimada en 50 millones de habitantes, en la actualidad en casi todos los países se está cumpliendo la cuarentena en mayor o menor grado.

Fuente de infección y reservorios

Los murciélagos se reconocen como importantes huéspedes reservorios de muchos virus, pronto se descubrió que los murciélagos son los huéspedes reservorios naturales más probables del SARS-CoV-2, La vigilancia a largo plazo reveló un promedio de 10% de positividad de nucleótidos CoV relacionada con el SARS en los murciélagos, incluidos algunos virus que pueden usar el mismo

receptor de entrada humano ACE2, incluyendo el SARS-CoV. Del mismo modo, se ha propuesto que los murciélagos albergan los virus progenitores de MERS-CoV, aunque los camellos dromedarios pueden transmitir este virus a los humanos directamente^{8,9}. Los murciélagos están ampliamente diseminados en todo el mundo y especialmente en China, es por ello que los científicos han estimado que las nuevas infecciones por coronavirus tendrán su origen en ese país, tal como ha ocurrido con el SARS-CoV^{8,9}. Según las últimas investigaciones, el animal intermediario es el pangolín, aunque las evidencias aún no son concluyentes.

Transmisión de humano a humano

La primera sospecha de transmisión humano a humano, fue informada por Zhong Nanshan, jefe del equipo de la comisión quién investigó el brote en China, explicó que dos casos de infección en la provincia de Guangdong ocurrieron por transmisión de persona a persona y en Wuhan 14 trabajadores de la salud, se infectaron por el contacto con pacientes¹⁰. Actualmente no hay ninguna duda de su transmisión a través de las gotas de saliva al hablar, toser o estornudar. Otro mecanismo descrito es a través de las manos en contacto con las mucosas oral, nasal y conjuntival después de tocar superficies contaminadas con el virus. Es importante señalar que el SARS-CoV-2, puede permanecer viable como un aerosol hasta por 3 horas y en diferentes superficies por tiempos prolongados: hasta cuatro horas en cobre, 24 horas en cartón y dos o tres días en plástico y acero inoxidable¹¹, de allí la importancia del lavado de manos con frecuencia y el cumplimiento de las medidas de higiene. Otra vía potencial es la transmisión oral-fecal, el virus ha sido identificado en las heces, pero se desconoce su importancia en la cadena de la transmisión. El número reproductivo (Ro) del SARS-CoV-2 es mayor que el de la influenza, ha sido estimado por Majumder, M y Mandl K en un rango de 2.0 a 3.3, lo cual según los investigadores indicaba un potencial pandémico¹², siendo demostrado por las evidencias actuales de propagación de COVID-19 a todos los continentes, excepto la Antártida.

Fisiopatología

El SARS-CoV-2 ataca principalmente el sistema

respiratorio, caracterizado clínicamente por el rápido desarrollo de neumonía y, en casos graves, los síndromes de dificultad respiratoria aguda (SDRA) y de disfunción orgánica múltiple. Aunque el pulmón es el órgano primario dañado por el virus, COVID-19 ahora se considera una enfermedad sistémica, que involucra una amplia gama de otros órganos vitales, como el corazón, el hígado y los riñones. Sin embargo, aún no está claro si la lesión de órganos y tejidos en pacientes con COVID-19 es la consecuencia directa o indirecta de la infección por el virus. ACE2, una proteína conocida que se une al SARS-CoV-2, se expresa ampliamente en varios órganos y tejidos, incluidos los sistemas cardiovascular, digestivo y urogenital junto al tracto respiratorio. Teóricamente, el virus puede atacar aquellos órganos y tejidos con expresión positiva de ACE2. Se sabe que las células cardiovasculares expresan ACE2 a niveles altos, lo que sirve como un regulador clave de la presión arterial y la contractilidad cardíaca.¹³⁻¹⁶

El mecanismo del daño miocárdico causado por SARS-CoV-, no está bien aclarado, con referencia a los estudios relevantes de SARS-CoV y MERS-CoV, se especula que el SARS-CoV-2 pudiera causar daño miocárdico a través de efectos directos y / o indirectos. El daño directo es la infección de las células miocárdicas al identificar los receptores ACE2, mientras que el daño indirecto puede ser causado por reacciones inmunes, causado por un desequilibrio en el suministro de oxígeno debido a la tormenta inflamatoria y / o síndrome de dificultad respiratoria aguda.¹⁷

Para controlar las infecciones virales, es esencial que el sistema inmunitario innato actúe pronto y de manera coordinada.¹⁸ En este sentido, la producción de IFN-1 es crucial en las etapas iniciales de los desafíos antigénicos con estos patógenos intracelulares.¹⁹ Por el contrario, las respuestas inmunitarias sin regulación, incoordinadas y excesivas pueden causar patologías²⁰. En infecciones por ciertos patógenos por ejemplo: virus de Ébola, Influenza, Hantavirus, virus de SARS, MERS y SARS-CoV2, eventualmente, se generan respuestas innatas anormales en algunos pacientes, con niveles bajos de IFN-1 y una liberación masiva de citocinas inflamatorias como

IL-6, IL1, TNF y quimiocinas.²¹ Cuando esto sucede la inflamación y la activación de células del sistema inmunitario pierde la posibilidad de autocontrol generando eventos patológicos sistémicos, que si no son detenidos pueden llevar a la muerte del paciente, como daño microvascular, edema pulmonar, fuga capilar, hipotensión, insuficiencia orgánica y activación de la cascada de la coagulación.²² Los síntomas de este estado llamado Tormenta de citocinas son entre otros, fiebre, citopenias, niveles altos de ferritina y síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA).²³ No existe una pauta de tratamiento estandarizada para esta etapa, se han usado corticosteroides, antivirales como el Remdesivir, anticuerpos monoclonales contra IL-6 y sus receptores entre otros, mayor o menor éxito.^{19,24}

Manifestaciones clínicas

Los CoV causan enfermedad respiratoria, entérica, hepática y neurológica en los seres humanos y en una amplia gama de especies de vertebrados. La mayoría suelen causar una enfermedad respiratoria relativamente leve en los humanos, sin embargo, el SARS-CoV y el MERS-CoV pueden causar enfermedades graves y muertes. Se han aislado CoV o partículas parecidas a estos virus en niños con diarrea y con enterocolitis necrotizante.^{24,25} El SARS-CoV originado en China en noviembre de 2002, afectó a más de 8.000 personas en varios países incluyendo 774 muertes de 2002–2003. El MERS-CoV reportado en Arabia Saudita en 2012, desde esa fecha hasta diciembre de 2018, se han notificado a la OMS 2.266 casos de MERS-CoV confirmados por laboratorio y 804 muertes en 27 países, con una (tasa de mortalidad de casos crudos de 35,5%), la mayoría de los casos (1888) y muertes (730) se han reportado en Arabia Saudita.²⁶

El periodo de incubación de COVID-19 ha sido reportado de 2 a 14 días, con un promedio de^{5,27} algunos investigadores han estimado que el periodo de incubación pudiera ser hasta de tres semanas.²⁷ La enfermedad puede ser asintomática, se han reportado tasas de 13 a 43%.²⁸ Los signos comunes de COVID-19 incluyen síntomas respiratorios, fiebre, tos, dificultad para respirar.

En casos más graves, la infección puede causar

neumonía, síndrome respiratorio agudo severo e insuficiencia respiratoria y falla multi orgánica.²⁹ Recientemente en abanico de síntomas se han agregado manifestaciones dermatológicas (rash, urticaria, vesículas parecidas a varicela) y neurológicas como alteraciones del gusto y del olfato como anosmia, hiposmia y disgeusia, estos últimos inclusive como síntomas iniciales de COVID-19.^{30,31} Se describen alteraciones cardíacas como miocarditis, arritmias cardíacas, infarto miocardio asociadas al COVID-19, además, agravamiento de enfermedad cardíaca en los pacientes con enfermedad previa, los cuales pueden estar potenciados con algunas de las drogas utilizadas en el tratamiento experimental de estos pacientes. El Compromiso cardíaco es una afección común entre los pacientes hospitalizados con COVID-19 y se asocia con un mayor riesgo de mortalidad hospitalaria.^{15 16}

En los primeros 44 casos informados de COVID-19, hasta el 17 de enero de 2020, 41 de Wuhan, China y tres asociados a Tailandia y Japón, la radiología de tórax mostró características típicas de una neumonía viral con infiltrados bilaterales difusos. La mayoría de los pacientes eran hombres de 40 a 69 años. Siete casos desarrollaron una enfermedad grave y dos con enfermedades subyacentes crónicas y graves murieron. La mayoría estaban epidemiológicamente vinculada a un mercado específico de alimentos en Wuhan, que fue limpiado y cerrado al público el 1 enero de 2020.² Los pacientes mayores y con enfermedad de base tiene una mayor tasa de hospitalización; una publicación del CDC sobre el primer mes de vigilancia en los Estados Unidos, presenta las tasas de hospitalización asociadas a COVID-19, estratificadas por edad para los pacientes ingresados del 1 al 28 de marzo de 2020, y los datos clínicos de pacientes ingresados durante el 1 al 30 de marzo de 2020. Entre 1.482 pacientes hospitalizados con COVID-19, el 74,5% tenía ≥ 50 años y el 54,4% eran hombres. La tasa de hospitalización entre los pacientes identificados a través de COVID-NET durante este período fue de 4,6 por 100.000 habitantes. Las tasas fueron más altas (13,8%) entre adultos de ≥ 65 años. De 178 (12%) pacientes adultos con datos sobre afecciones subyacentes al 30 de marzo de 2020, 89,3% tenía una o más afecciones subyacentes; los más comunes fueron hipertensión

(49.7%), obesidad (48.3%), enfermedad pulmonar crónica (34.6%), diabetes mellitus (28.3%) y enfermedad cardiovascular (27.8%). En este estudio, similar a otras publicaciones, los adultos mayores presentaron tasas elevadas de hospitalización y de afecciones médicas subyacentes.³²

En 44.672 pacientes con COVID-19 en China con infección confirmada (62% por laboratorio, el resto por clínica y epidemiología), la mayoría de los pacientes tenían entre 30 y 79 años (87%). 2.1% eran menores de 20 años. Los síntomas más comúnmente reportados incluyeron: fiebre, tos seca y disnea, la mayoría de los pacientes experimentaron una enfermedad leve en un 80%. Aproximadamente el 14% experimentó enfermedad grave y 5% estaban críticamente enfermos. Los primeros informes sugieren que la gravedad de la enfermedad se asocia con edad mayor de 60 años y presencia de comorbilidades. La tasa de letalidad fue de 2.3% esta se incrementó con la edad y la gravedad; 8.0 % en pacientes de 70 a 79 años 14.8% en \geq 80 años y 49.0 % en casos críticos.³³

Las complicaciones tromboticas parecen surgir como un problema importante en pacientes con COVID-19. Informes preliminares sobre la pandemia han demostrado que los pacientes infectados suelen desarrollar trombocitopenia y puede tener un dímero D elevado, mientras que estas tasas son aún más altas en pacientes con enfermedad grave. Los datos emergentes muestran que los pacientes infectados por este nuevo coronavirus tienen riesgo de desarrollar coagulación intravascular diseminada. El aumento de los niveles de dímero D y productos de degradación de la fibrina, y el tiempo prolongado de protrombina se han asociado con un mal pronóstico en los pacientes afectados por SARS-CoV-2.³⁴ La tasa de letalidad se incrementa con la edad y la gravedad de la enfermedad, en la corte de wuhan; 8.0 % en pacientes de 70 a 79 años, 14.8% en \geq 80 años y 49.0% en casos críticos, debido a complicaciones por insuficiencia respiratoria y cardíaca.³³ La tasa de letalidad en pacientes con enfermedad cardiovascular es de 10.5%, aproximadamente 11 veces mayor que la de pacientes sin comorbilidades. Los expertos recomiendan identificar las manifestaciones relacionadas con el corazón de los pacientes con COVID-19.³⁵

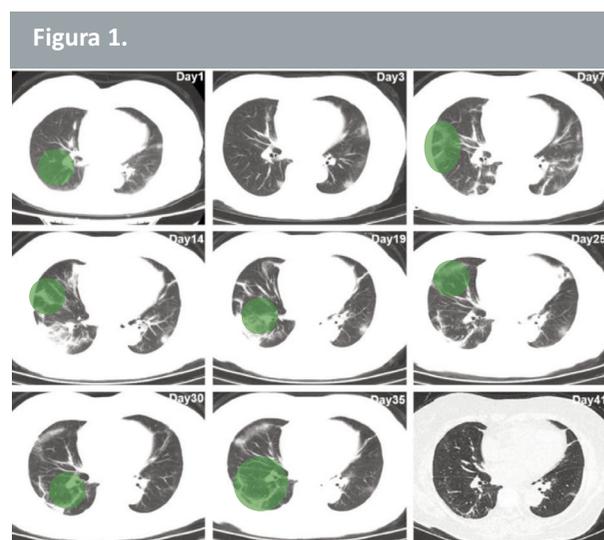
Laboratorio y radiología

En el laboratorio se han descrito indicadores de progresión de la enfermedad como son: elevación de LDH, Proteína C Reactiva, ferritina y dímero D, además linfopenia plaquetopenia, y anormalidades de la función renal y hepática. Elevación de IL6 y otras interleucinas, se han informado en pacientes graves.

La radiografía simple no es muy sensible para evidenciar las alteraciones tempranas a nivel pulmonar en los pacientes con COVID-19, la tomografía computarizada de tórax (TAC), es el método radiológico auxiliar más importante para evaluar el compromiso pulmonar en los pacientes con COVID-19, aunada a la clínica son de ayuda, incluso en el diagnóstico confirmatorio de la enfermedad.³³ La TAC es una herramienta importante para diagnosticar neumonía. Sin embargo, varias características típicas de imágenes se observan con frecuencia en la neumonía por COVID-19, incluida la opacidad predominante del vidrio esmerilado o deslustrado (65%), consolidaciones (50%), engrosamiento septal interlobular suave o irregular (35%), broncograma aéreo (47%) y engrosamiento de la pleura adyacente (32%), con afectación predominantemente periférica y del lóbulo inferior³⁶, más del 50 % de los pacientes tienen compromiso bilateral. Lesiones de caverna y derrame pleural son infrecuentes. El patrón de imagen de vidrio esmerilado periférico multifocal u opacidad mixta con predominio en la parte inferior del pulmón es altamente sospechoso de COVID-19 en la primera semana de inicio de la enfermedad.^{36,37}

En sitios donde no está disponible la TAC, el ultrasonido pulmonar es de utilidad, los hallazgos se correlacionan con la tomografía, describiéndose: Líneas B de manera temprana. Engrosamiento pleural. Posteriormente múltiples Líneas B, consolidaciones subpleurales y translobares.^{6,37}

Tomografía computarizada (TC) de tórax en serie de una mujer de 64 años infectada con SARS-CoV-2 en 2020. Varias áreas de opacidades de vidrio esmerilado, consolidaciones, broncograma aéreo y engrosamiento intersticial intralobular que involucra predominantemente los lóbulos inferiores de ambos pulmones.



Fuente (29) : Wang LS y col. Copyright permitido

Anatomía patológica

Recientes informes de autopsias han demostrado varias características anatómicas de la lesión pulmonar y miocárdica inducida por COVID-19. Mostró edema, exudado proteico, hiperplasia focal reactiva de neumocitos con infiltración celular inflamatoria irregular y células gigantes multinucleadas. Un estudio mostró que los tejidos pulmonar y cardíaco contienen cantidades significativas de infiltrados inflamatorios, lo que indica la naturaleza inflamatoria del daño tisular por la infección por SARS-CoV-2. Los pacientes con antecedentes médicos de enfermedad coronaria son propensos a la lesión cardíaca causada por COVID-19.¹⁵

En los hallazgos de 4 autopsias de New Orleans, en todos los casos se encontró daño alveolar difuso, con una respuesta mononuclear leve a moderada que consiste en agregados CD4+ notables alrededor de pequeños vasos trombosados y hemorragia asociada significativa, microangiopatía trombótica que estaba restringida a los pulmones. La formación de trombos de vasos pequeños en la periferia pulmonar fue asociada con focos de hemorragia alveolar.³⁸

La biopsia de pulmón, corazón e hígado también puede ser un recurso importante en sitios donde no se puede realizar autopsia.³⁹

Etiología

Los CoV pertenecen a la familia Coronaviridae,

subfamilia Coronavirinae) orden Nidovirales, se han descrito cuatro géneros: Alpha coronavirus, Beta coronavirus, Gamma coronavirus y Delta coronavirus. Los Alfa coronavirus y los Beta coronavirus pueden infectar a los mamíferos, los Gamma coronavirus y los Delta coronavirus pueden infectar a las aves, pero algunos de ellos también pueden infectar a los mamíferos.⁴⁰ Son virus envueltos con un genoma de ARN monocatenario de sentido positivo, el tamaño del genoma varía de 26 a 32 kilobases (kb) de longitud.⁴⁰ Cuatro proteínas estructurales son esenciales para el ensamblaje de viriones y la infección por CoV. Los homotrímeros de la proteína S constituyen la espiga en la superficie de las partículas virales y es la clave para la unión viral al receptor del huésped. La proteína M tiene tres dominios transmembrana y da forma a los viriones, promueve la curvatura de la membrana y se une a la nucleocápside. La proteína E juega un papel en el ensamblaje y liberación del virus y es necesaria para la patogénesis. La proteína N contiene dos dominios, ambos pueden unirse al genoma de ARN del virus a través de diferentes mecanismos.⁴¹

Yu Chen y col, demostraron que el análisis de la secuencia genética del 2019-nCoV, actualmente denominado SARS-CoV-2 posee una estructura genómica típica de CoV y pertenece al grupo de Beta coronavirus que incluye Bat-SARS-like (SL) -ZC45, Bat-SL ZXC21, SARS-CoV y MERS-CoV⁴¹. Algunos CoV se encontraron originalmente como infecciones enzoóticas, limitadas solo a sus huéspedes animales naturales, pero han cruzado la barrera de las especies animal-humano y progresado para causar enfermedades zoonóticas en humanos.⁴² Estos saltos de barrera entre especies permitieron que los coronavirus como el SARS-CoV y el Síndrome respiratorio del Medio Oriente (MERS) -CoV se manifestaran como virus virulentos en humanos⁴¹. El 2019-nCoV identificado en Wuhan, China, es el tercero de importancia como causante de enfermedad severa en los humanos y también ha saltado la barrera inter especie.⁴¹

Diagnóstico

Las autoridades chinas identificaron el nuevo

CoV el 7 de enero de 2020, la secuencia genética fue compartida el 12 de enero del presente año para que los países la utilicen en el desarrollo de kits de diagnóstico específico.^{43,44}

El diagnóstico virológico de la infección por SARS-CoV-2 se basa principalmente en la detección del ARN viral mediante reacción en cadena de la polimerasa con paso previo de retrotranscripción (PCR-TR),⁴⁴ es la prueba recomendada por la OMS en pacientes sospechosos de COVID-19, la OMS recomienda tomar muestra del tracto respiratorio superior (nasofaríngeas y orofaríngeas) y vías respiratorias inferiores (esputo expectorado, aspirado endotraqueal o lavado broncoalveolar). Señalando además que las muestras del tracto respiratorio inferior solo deben tomarse cuando estén fácilmente disponibles (ejemplo en pacientes intubados).⁶

Son preferibles aquellas muestras tomadas durante la primera semana desde el inicio de los síntomas ya que la carga viral va disminuyendo con el transcurso del tiempo.⁴⁵ La sensibilidad de la PCR-TR durante la primera semana es de 50%-70 %^{45,46} por lo que el análisis de una sola muestra muchas veces es insuficiente para descartar la infección.⁴⁷ Se han utilizado diferentes métodos diagnósticos para identificar los coronavirus: cultivo, otros tipos de PCR, neutralización en placa, etc. El método recomendado por la OMS en este momento para identificar el nuevo CoV es el PCR-TR específico, es decir utilizando la secuencia genética del SARS-CoV-2.

Las pruebas rápidas de detección de anticuerpos pueden complementar y ayudar al diagnóstico,⁴⁸ sobre todo a partir de la segunda semana de iniciados los síntomas cuando los anticuerpos IgM e IgG específicos contra el SARS-CoV-2 aumentan sus niveles séricos.^{49,50} La OMS no recomienda el uso de estas pruebas serológicas en la práctica clínica ya que todavía están siendo validadas⁵¹ y hay reportes sobre fallas en la sensibilidad y especificidad de las mismas.⁵²

En los fallecidos, en caso de no poderse realizar autopsia, se puede realizar biopsia de pulmón post mortem, para investigar el SARS-CoV-2.

En Venezuela las muestras deben ser enviadas al Instituto Nacional de Higiene Rafael Rangel, laboratorio de referencia nacional para la investigación de nuevos virus. Las muestras respiratorias deben mantenerse refrigeradas a 4 °C y enviar en un término de 24 a 72 horas posterior a la toma. En caso de no poderse enviar, la muestra debe ser congelada a una temperatura menor de 70 grados hasta su envío, las recomendaciones para su transporte son las recomendadas por la OMS para el transporte de líquidos biológicos riesgosos en el cual se deben tomar todas las medidas de prevención en cuanto a bioseguridad.⁶ En pacientes con sospecha de infección bacteriana (neumonía o sepsis), se recomienda tomar las respectivas muestras para su investigación: hemocultivo, esputo, entre otras.

Tratamiento

Se han empleado varios fármacos, en el tratamiento experimental de COVID-19, aunque la efectividad clínica de estos no se ha evidenciado: hydroxycloquina, Cloroquina, lopinavir / ritonavir, análogos de nucleósidos, inhibidores de neuraminidasa, remdesivir, umifenovir, suero de pacientes convalecientes, y anticuerpos monoclonales como el tucilizumac.^{53,54,55} De estos fármacos el Remdesivir parece ser la droga más prometedora para COVID-19.⁵⁶ Dentro del amplio espectro de fármacos propuestos para el COVID-19, se mencionan inhibidores de la proteasa tipo 3C (3CLpro), nuevo inhibidor de la proteasa de vinilsulfona, teicoplanina y medicina tradicional china.⁵³

La existencia del estado de hipercoagulación en pacientes críticos con COVID-2019 debe ser monitoreada de cerca, y la terapia anticoagulante puede considerarse en pacientes seleccionados.⁵⁷ El uso de esteroides es controversial, la OMS no recomienda su uso rutinario, sin embargo estudios recientes sugieren su uso en dosis elevadas antes de la etapa inflamatoria. Los antimicrobianos se indican cuando se sospecha infección bacteriana respiratoria, sepsis o shock séptico, además de disponer de camas de terapia intensiva en los pacientes que lo requieran, cumpliendo estrictamente todas las precauciones estándar y respiratorias con el fin de minimizar el riesgo de infección en los trabajadores de la salud.^{4,5}

Evolución global de la pandemia

Se desarrolla una pandemia aguda y muy activa de COVID-19 con más de 2.150.000 casos reportados y acumulados y 146.088 muertes, en la mayor parte de los países (188) y territorios (14) de las regiones (6) del mundo en que se reportan los casos a la OMS.⁵⁸

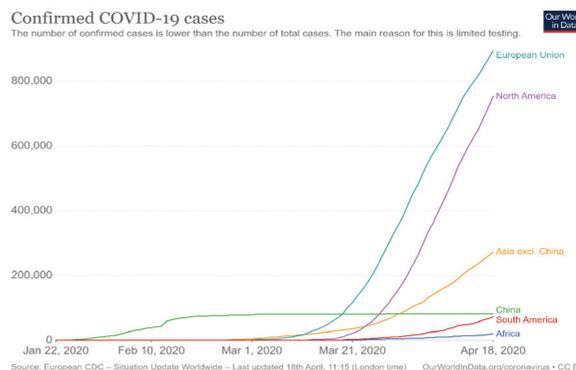
El comportamiento y la tendencia de las curvas epidémicas de casos acumulados de las regiones del mundo permiten visualizar en su eje cronológico la aparición consecutiva y secuencial de la propagación de Covid-19 desde la China a partir de diciembre de 2019, seguido del resto de Asia, el Medio Oriente, Europa, Norteamérica, África y Suramérica.⁵⁹ (Gráfico N°1).

Las ondas epidémicas se muestran como curvas distanciadas en el tiempo y que alcanzan números de casos confirmados acumulados muy amplias, y claramente se observa como Europa y Norteamérica llevan la mayoría de los casos registrados, que superan más de 8 veces a China, el brote originario de la pandemia.⁶⁰

Las tendencias de los casos confirmados y reportados acumulados muestran que en las regiones del resto de Asia excluyendo China, como en Europa, Norteamérica, Suramérica y África las ondas ascendientes se encuentran en crecimiento mientras que la curva de China se estancó.

Es marcado y notorio que la curva epidémica de China se estabilizó en forma de meseta, al menos temporalmente, mientras que en el resto de las regiones las ondas ascienden en el tiempo con diferentes velocidades. Así se observa que la curva epidémica del resto de Asia asciende en forma lineal con ángulo de 30 grados a su pendiente más pronunciada evidenciando mayor velocidad de propagación, luego siguen las ondas de Suramérica con 12 grados y África con menos de 10 grados y son lineales y bastante menos pronunciadas. Mientras que las curvas epidémicas de Europa y Norteamérica son de crecimiento muy rápido, exponenciales, con ángulos de 60 y 65 grados de empinamiento y alcanzan cifras de casos muy elevadas en relación con el resto de las regiones del mundo hasta este momento de la pandemia.

Gráfico 1. Casos confirmados acumulados de COVID-19, según regiones del mundo por orden cronológico.



La pandemia de COVID-19 inicia durante noviembre de 2019 en la provincia de Hubei, ciudad de Wuhan localizada en el centro del territorio de la República Popular China, centro urbano caracterizado por tener más de 11 millones de habitantes y ser un centro industrial y comercial muy importante con acceso terrestre, fluvial y aéreo rápido y fluido de personas y productos al resto del país y el mundo.⁶¹

El brote epidémico local de COVID-19 se expande al resto de China y alcanza su pico a finales de febrero y la curva epidémica muestra como el número de casos confirmados acumulados alcanza los 80.000 casos desde 1ro de marzo de 2020, con un ascenso muy lento y leve a partir de entonces, logrando un aplanamiento de la curva para arribar a 84.180 casos el día 19 de abril de 2020, según la información de la Organización Mundial de la Salud en su reporte de situación número 89. La epidemia pasa a las subregiones asiáticas del Pacífico Occidental con 129.256 casos y la región del Sureste asiático con 25.921 reportes confirmados.

La epidemia del medio oriente con alrededor de 120.000 casos, reflejada por Irán que ha alcanzado casi 80.000 casos con 4.958 fallecidos se mantiene activa; luego Europa con 1.086.889 casos, encabezado por Italia, España, Francia y Alemania, desde mediados de marzo, estos cuatro últimos países con más de 536.000 casos y 62.47 muertes, mientras que África con casos reportados desde febrero, solo ha reportado menos de 20.000 casos.

Evolución de la pandemia por COVID-19 y su comportamiento en Latinoamérica y Venezuela

La Región de las Américas que reporta según OMS 784.272 casos confirmados (40.665 casos nuevos) y 35.742 muertes de las cuales de ayer nuevos fallecidos 2.714, indicando lo activa de la epidemia en la Región, sin embargo, Norteamérica registro su primer caso en enero de 2020, pero comenzó a incrementar sus casos reportados desde mediados de marzo con un aumento exponencial que llega a alcanzar los 700.000 casos la mayoría reportados de los EEUU.

Latinoamérica reporta casos desde inicios de marzo de 2020 y sus casos no pasan de los 70.000, de los cuales la mayoría son de Brasil (30.425 casos), Perú (13.489), Chile (9252) y Ecuador (8450).

En el gráfico 2,^{59,60} podemos observar la velocidad de crecimiento de la epidemia en países de Norteamérica y Suramérica; el país que más velocidad de reproducción ha alcanzado es los EEUU de Norteamérica, duplicando sus casos cada 2 a 3 días hasta el día 35 contados a partir del caso número 100, cuando disminuye a una duplicación de casos de 3 a 5 días y en proceso de desaceleración. Lo sigue en orden de velocidad y número de casos, Brasil acompañado de Perú y Ecuador con duplicación de los casos cada 3 a 5 días e igual está en desaceleración en los días anteriores, comenzó un poco más tarde y cumple 35 días desde haber alcanzado su caso 100. Sigue otro grupo de países con menor velocidad de doblar sus casos pasando a 5 a 10 días entre los que se muestran República Dominicana, Argentina, Cuba y Bolivia. Por último, los países con la menor velocidad de crecimiento Paraguay, Venezuela y Trinidad y Tobago, los cuales requieren más de 10 días.

Casos confirmados Venezuela

Luego de pasados 35 días desde la denuncia del primer caso el día 13 de marzo del presente año, el número de casos ha seguido un lento ascenso lineal, con un promedio de 6,5 casos diarios, para la presente fecha tenemos 227 casos. **Gráficos 3.**⁶²

Gráfico 2. Casos confirmados totales, ¿Cuán rápido están aumentando? Norteamérica y Suramérica.

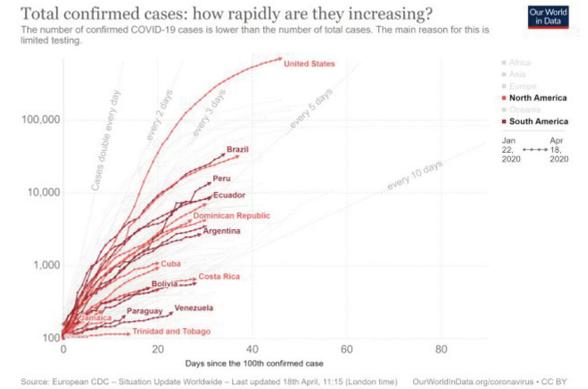
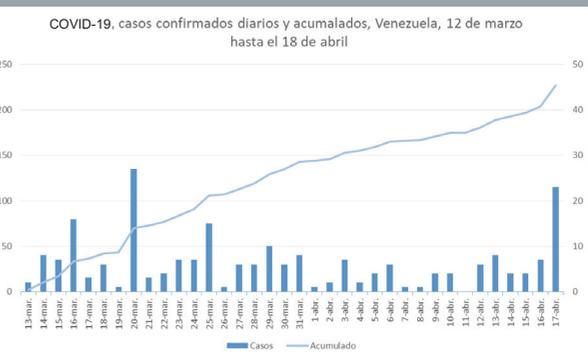


Gráfico 3. Casos confirmados diarios y acumulados de COVID-19. Venezuela.



La epidemia de COVID-19 se extiende a casi todo el país, solo tres estados, Carabobo, Amazonas y Delta Amacuro, no han presentado casos de la enfermedad. Desde el punto de vista de las personas infectadas y enfermas se puede describir los siguiente: en cuanto al sexo: los hombres predominan discretamente por encima de las mujeres con 53, 3% de los casos. Desde el punto de vista de la edad, más del 75% de los casos esta entre los 20 y los 59 años; las defunciones por su parte están por encima de los 40 años, predominando en el grupo de 60 a 69 donde están casi la mitad de los fallecidos. El total de muertes es de 9. Para una letalidad de casi el 4%.

Medidas de prevención recomendadas por la OMS⁶

Las precauciones estándar deben cumplirse con todos los pacientes, las precauciones estándar incluyen; uso del equipo de protección personal (EPP)

dependiendo de riesgo; prevención de pinchazos con agujas o heridas punzantes; residuos seguros administración; limpieza ambiental y esterilización de equipamiento para el cuidado del paciente.

Asegurarse de las siguientes medidas de higiene respiratoria:

Ofrecer una máscara médica en pacientes sospechosos de infección por 2019-nCoV en aquellos que pueden tolerarlo. Cúbrirse la nariz y la boca al toser o estornudar con el codo flexionado (estornudo de etiqueta). Realizar la higiene de las manos después del contacto con secreciones de las vías respiratorias.

Precauciones respiratorias para procedimientos que generan aerosoles. Procedimientos para sospecha de infección por 2019-nCoV son similares a las recomendadas por otros coronavirus.

Algunos procedimientos que generan aerosoles han sido asociados con un mayor riesgo de transmisión de coronavirus (SARS-CoV y MERS-CoV) tales como intubación traqueal, ventilación no invasiva, traqueotomía, reanimación cardiopulmonar, ventilación manual antes de la intubación y broncoscopia. Hay que asegurarse de que los trabajadores sanitarios que realizan procedimientos que generan aerosoles cumplan las siguientes indicaciones:

- Usar un respirador para partículas al menos tan protector como un N95 o su equivalente (La presencia de barba puede prevenir un ajuste apropiado del respirador).
- Protección ocular (lentes protectores o careta).
- Bata y guantes limpios, no estériles, manga larga.
- Si las batas no son resistentes a los líquidos, usar un delantal impermeable para procedimientos con alto contenido de líquidos o volúmenes que pueden penetrar el vestido o ropa.

Otras medidas de prevención y recomendaciones para el transporte de muestra pueden ser revisadas en las guías interinas de prevención del 2019-nCoV de la OMS.⁵

Recomendaciones en las Instituciones sanitarias

En base a las lecciones aprendidas en la epidemia

de influenza AH1N1 y otras enfermedades de transmisión respiratoria como sarampión y difteria en nuestro país, hacemos las siguientes recomendaciones:

- Convocar al Comité de Infecciones de la Institución para la conformación de un grupo o equipo de trabajo (multidisciplinario) sobre el 2019-nCoV, el cual se encargará de implementar las pautas sobre manejo de casos, vigilancia, toma de muestra y diagnóstico según la recomendación de las autoridades sanitarias y de organismos internacionales como la OMS y la OPS.
- En la emergencia ante la presencia de un caso sospechoso, se procederá inmediatamente a aislar el paciente, colocarle mascarillas y cumplir de forma estricta de las precauciones respiratorias, incluyendo el uso apropiado del EPP.
- Notificación inmediata al departamento de epidemiología y a las autoridades sanitarias de la Institución.
- Definir la ruta del paciente al sitio de hospitalización.
- Informar y/o sensibilizar a los trabajadores de salud de la Institución acerca de SARS-CoV-2.
- Elaborar material informativo como protocolos de acción para el personal de salud encargado de la atención de los pacientes y material informativo para todos los trabajadores de salud como trípticos y pendones.
- Asignar un número de camas para la hospitalización de pacientes sospechosos y confirmados de tener COVID-19.
- Familiarizar a los trabajadores de salud sobre el uso del EPP y de las medidas de precaución respiratoria y de contacto.
- Elaborar una ficha epidemiológica para los trabajadores de salud que han estado o estén en contacto con pacientes sospechosos con el fin de identificar precozmente los casos de infección ocupacional con COVID-19.

Recomendaciones a las autoridades sanitarias

- 1- Cumplir las labores de vigilancia epidemiológica recomendadas por las autoridades sanitarias internacionales como la OPS y la OMS.

NUEVO CORONAVIRUS (SARS-COV-2): UNA AMENAZA GLOBAL

- rect.com/science/article/pii/B978012375156000031X
23. Ye Q, Wang B, Mao J. Cytokine Storm in COVID-19 and Treatment. *J Infect* [Internet]. 2020 Apr 10 [cited 2020 Apr 17]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32283152>
 24. Rousset S, Moscovici O, Lebon P, Barbet JP, Helardot P, Macé B et al. Intestinal lesions containing coronavirus-like particles in neonatal necrotizing enterocolitis: an ultrastructural analysis. *Pediatrics*. 1984 Feb; 73(2):218-24.
 25. Dawson P, Malik MR, Parvez F, Morse SS. What Have We Learned About Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Emergence in Humans? A Systematic Literature Review. *Vector Borne Zoonotic Dis*. 2019 Mar;19(3):174-192. doi: 10.1089/vbz.2017.2191. Epub 2019 Jan 24. PMID: 30676269; PMCID: PMC6396572
 26. WHO. Novel Coronavirus (2019-nCoV) Situation Report - 1 .21 January 2020. Consultado el 21 de enero de 2019. Disponible en: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200121-sitrep-1-2019-ncov.pdf>
 27. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y., Laing W.H., Ou C.Q., He J.X. Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China. *medRxiv*. 2020 Feb 9 preprint. [Google Scholar] [Ref list]
 28. Li Q., Guan X., Wu P., Wang X., Zhou L., Tong Y. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med*. 2020 Jan 29 [Google Scholar]
 29. Wang LS, Wang YR, Ye DW, Liu QQ. A review of the 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) based on current evidence. *Int J Antimicrob Agents*. 2020 Mar 19;105948. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105948. Epub ahead of print. PMID: 32201353; PMCID: PMC7156162.
 30. Recalcanti S (Orcid ID : 0000-0001-5709-6689). Letter to Editor Title: Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. Artículo Aceptado para su publicación. doi: 10.1111/JDV.16387 .
 31. Lao WP, Imam SA, Nguyen SA. Anosmia, hyposmia, and dysgeusia as indicators for positive SARS-CoV-2 infection [published online ahead of print, 2020 Apr 17]. *World J Otorhinolaryngol Head Neck Surg*. 2020;10.1016/j.wjorl.2020.04.001. doi:10.1016/j.wjorl.2020.04.001
 32. Garg S, ; Lindsay Kim L ; Whitaker M; O'Halloran A, Cummings C, ; Holstein R,et al. Hospitalization Rates and Characteristics of Patients Hospitalized with Laboratory-Confirmed Coronavirus Disease 2019 — COVID-NET, 14 States, March 1–30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69:458–464. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6915e3>
 33. Wu Z and McGoogan J. 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*. Published online February 24, 2020. doi:10.1001/jama.2020.2648
 34. Giannis D, Ziogas IA, Gianni P.Coagulation disorders in coronavirus infected patients: COVID-19, SARSCoV-1, MERS-CoV and lessons from the past. *J Clin Virol*. 2020 Apr 9;127:104362. doi: 10.1016/j.jcv.2020.104362.
 35. Tan Zhaochong, Fu Linghua, Wang Dandan, Hong Kui.. Manifestaciones cardíacas y recomendaciones de tratamiento de pacientes con nueva neumonía por coronavirus [J / OL]. *Chinese Journal of Cardiovascular Diseases*, 2020, 48 (2020-03-02). //rs.yiigle.com/yufabiao/1183300.htm. DOI: 10.3760 / cma.j.issn.cn112148-20200213-00077
 36. 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. *The Lancet Infect Dis* [Internet]. 2020 [consultado 3 de abril de 2020]. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(20\)30086-4/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(20)30086-4/fulltext)
 37. Yang W, Cao Q, Qin L, Wang X, Cheng Z, Pan A, Dai J, Sun Q, Zhao F, Qu J, Yan F. 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 Apr;80(4):388-393. doi: 10.1016/j.jinf.2020.02.016. Epub 2020 Feb 26. PMID: 32112884; PMCID: PMC7102539.
 38. Fox S, Akmatbekov A, Jack L. Harbert J, Guang Li , Brown Q et al. Pulmonary and Cardiac Pathology in Covid-19: The First Autopsy Series from New Orleans doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.06.20050575>
 39. Tian S, Xiong Y, Liu H, Niu L, Guo J Shu-Yuan Xiao .Pathological study of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) through postmortem core biopsies. *Mod Pathol*. 2020 Apr 14 : 1–8. doi: 10.1038/s41379-020-0536-x
 40. Yang D, Leibowitz JL. The structure and functions of coronavirus genomic 3' and 5' ends. *Virus Res*. 2015 Aug 3;206:120-33. doi: 10.1016/j.virusres.2015.02.025. Epub 2015 Feb 28. PMID: 25736566; PMCID: PMC4476908.
 41. Yu Chen, Deyin Guo and Quianyun Liu. Coronaviruses: genome structure, replication, and pathogenesis .Enero de 2020. *Journal of Medical Virology*. DOI:10.1002/jmv.25681.
 42. Schoeman D, Fielding BC. Coronavirus envelope protein: current knowledge. *Virology*. 2019 May 27;16(1):69. doi: 10.1186/s12985-019-1182-0. PMID: 31133031; PMCID: PMC6537279.
 43. Lescure F-X, Bouadma L, Nguyen D, Parisey M, Wicky P-H, Behillil S, et al. Clinical and virological data of the first cases of COVID-19 in Europe: a case series. *Lancet Infect Dis*. 2020 Mar.
 44. Laboratory testing for 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in suspected human cases [Internet]. [cited 2020 Apr 17]. Available from: <https://www.who.int/publications-detail/laboratory-testing-for-2019-novel-coronavirus-in-suspected-human-cases-20200117>
 45. Liu R, Han H, Liu F, Lv Z, Wu K, Liu Y, et al. Positive rate of RT-PCR detection of SARS-CoV-2 infection in 4880 cases from one hospital in Wuhan, China, from Jan to Feb 2020. *Clin Chim Acta*. 2020 Jun 1;505:172–5.
 46. Han Y, Yang H. The transmission and diagnosis of 2019 novel coronavirus infection disease (COVID-19): A Chinese perspective. *J Med Virol*. 2020;(February):1–6.
 47. Hong KH, Lee SW, Kim TS, Huh HJ, Lee J, Kim SY, et al. Guidelines for Laboratory Diagnosis of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Korea. *Ann Lab Med* [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2020 Apr 17];40(5):351–60. Available from: <http://www.annlabmed.org/journal/view.html?volume=40&number=5&spage=351>
 48. Zhang W, Du RH, Li B, Zheng XS, Yang X Lou, Hu B, et al. Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: implication of multiple shedding routes. *Emerg Microbes Infect*. 2020;9(1):386–9.
 49. Guo L, Ren L, Yang S, Xiao M, Chang D, Yang F, et al. Profiling Early Humoral Response to Diagnose Novel Coronavirus Disease (COVID-19). *Clin Infect Dis*. 2020;1–28.
 50. OKBANMA, Muller MA, Li W, Wang C, GeurtsvanKessel CH, Corman VM, et al. SARS-CoV-2 specific antibody responses in COVID-19 patients. *medRxiv* [Internet]. 2020;2020.03.18.20038059. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.18.20038059v1>
 51. Advice on the use of point-of-care immunodiagnostic tests for COVID-19 [Internet]. [cited 2020 Apr 17]. Available from: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/advice-on-the-use-of-point-of-care-immunodiagnostic-tests-for-covid-19>
 52. Trouble in testing land | Research | University of Oxford [Internet]. [cited 2020 Apr 17]. Available from: <https://www.research.ox.ac.uk/Article/2020-04-05-trouble-in-testing-land>
 53. Lai CC, Liu YH, Wang CY, Wang YH, Hsueh SC, Yen MY, Ko WC, Hsueh PR. Asymptomatic carrier state, acute respiratory disease, and pneumonia due to severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): Facts and myths. *J Microbiol Immunol Infect*. 2020 Mar 4:S1684-1182(20)30040-2. doi:

- 10.1016/j.jmii.2020.02.012. Epub ahead of print. PMID: 32173241; PMCID: PMC7128959.
54. El-Aziz TMA, Stockand JD. Recent progress and challenges in drug development against COVID-19 coronavirus (SARS-CoV-2) - an update on the status. *Infect Genet Evol.* 2020 Apr 19:104327. doi: 10.1016/j.meegid.2020.104327. Epub ahead of print. PMCID: PMC7166307.
55. Chen L, Xiong J, Bao L, Shi Y. Convalescent plasma as a potential therapy for COVID-19. *Lancet Infect Dis.* 2020 Apr;20(4):398-400. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30141-9. Epub 2020 Feb 27. PMID: 32113510; PMCID: PMC7128218.
56. Wang M., Cao R., Zhang L., Yang X., Liu J., Xu M. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res.* 2020.Consultado el 4 de abril de 2020. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41422-020-0282-0?fbclid=IwAR3c5iy9h65X1cnkrL6i6fJcWwi0ygN1Lt67SkcgREM4DyxxAcPauRuf5w>
57. Zhang Y, Cao W, Xiao M, Li YJ, Yang Y, Zhao J et al. Clinical and coagulation characteristics of 7 patients with critical COVID-2019 pneumonia and acro-ischemia. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi.* 2020 Mar 28;41(0):E006. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.0006. [Epub ahead of print] [Article in Chinese; Abstract available in Chinese from the publisher]
58. WHO. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report – 89. 18 April 2020
59. Worldometers. The Real Time Statistics Project. Consultado el 17 de abril de 2020. <https://www.worldometers.info/coronavirus/> (<http://www.worldometers.info>)
60. Max Roser, Hannah Ritchie, Esteban Ortiz-Ospina and Joe Hasell - "Coronavirus Disease (COVID-19) – Statistics and Research". 2020 Published online at OurWorldInData.org. Retrieved from: '<https://ourworldindata.org/coronavirus>' [Online Resource]
61. The Editors of Encyclopaedia Britannica. Wuhan. Encyclopædia Britannica. March 15, 2013. Consultado el 19 de abril de 2020. Disponible en: <https://www.britannica.com/place/Wuhan>
62. MPPRE.Confirmados 227 casos de Covid-19 en Venezuela. Consultado el 18 de abril de 2020.Disponible en: <http://mppre.gob.ve/2020/04/17/confirmados-227-casos-covid-19-venezuela/>