

45 SARS-CoV2. Coronavirus

Francisco P. Navarro Reynoso / Benito Vargas Abrego / Helena Carolina Navarro Silva

INTRODUCCIÓN

En la actualidad el Coronavirus por SARS-CoV2 es una de las afecciones más importantes entre la raza humana. Los primeros casos de neumonía, aparecieron a finales del 2019 en Wuhan, ciudad de la provincia de Hubei en China, la cual fué rápidamente epidémica en China que incrementó rápidamente el número de casos en otros países y en el mundo (1).

La pandemia global por el virus llamado SARS CoV-2 que causa la enfermedad CoVid-19, en este año 2020, nos ha puesto alertas en la identificación y atención de pacientes que hemos visto con esta terrible enfermedad. Hasta el 20 de mayo del 2020 se habían reportado un poco más de 7 millones de casos positivos y más de 130 000 muertes en más de 200 países (1, 2, 3, 4, 5). Para el 5 de abril del 2021, se habían reportado 132 millones de enfermos en todo el mundo con un poco más de 2 millones ochocientos sesenta mil personas fallecidas por COVID (5).

Todas las ramas de la medicina y las diversas especialidades se han visto en la necesidad de revisar la nosología, la propeútica y los hallazgos físicos de esta nueva enfermedad causada por el virus SARS CoV-2 y lo encontrado en cada una de ellas se ha incorporado a los libros para la descripción de los hallazgos encontrados. Hemos observado desde enero del 2020, han ido cambiando los hallazgos y seguramente en los días por venir encontraremos nuevos elementos a incorporar, sin olvidar que lo podamos escribir hoy, mañana quizás no pueda ser válido (3, 4).

En este tiempo hemos visto como en algunos países se han recabado estos hallazgos y se han ido incorporando poco a poco en el acervo bibliográfico mundial, pero que con seguridad se irán ubicando en la literatura para poder ubicar mejor los hallazgos clínicos, de laboratorio y gabinete en la descripción de la enfermedad. Desde que el CoVid-19 apareció en China se dieron las primeras comunicaciones y nos ha tocado



verificarlas y agregar algunos detalles de nuestra experiencia para delinear el rumbo más correcto (4, 6, 7, 8, 9, 10, 11).

Hemos podido tomar en cuenta las primeras experiencias que se usaron en China y Europa, algunas fundamentadas en el conocimiento temprano de la secuencia del RNA del virus, pero otras de manera casual y hasta observacional al ir viendo el material de autopsia de las primeras muertes (3).

Para Febrero del 2020, la Organización Mundial de la Salud (WHO), por sus siglas en Inglés, designó a esta enfermedad como COVID-19 y el nombre de síndrome respiratorio agudo secundario coronavirus, lográndose estandarizar los síntomas de esta enfermedad (2, 3).

En este capítulo trataremos de describir los principales puntos sobre la epidemiología, datos clínicos y radiológicos, diagnóstico, manejo y prevención de la COVID-19. Otras entidades causadas por coronavirus serán tratados por separados.

VIROLOGÍA

El nuevo Coronavirus, de acuerdo a su secuencia genómica pertenece al grupo Beta y al mismo subgenera de los virus causantes de los síndromes respiratorios agudos denominados SARS, que si bien son del mismo grupo pero con diferentes antecesores.

La estructura de la secuencia genética es muy similar a otros SARS coronavirus y el virus ha mostrado que usa el mismo receptor para los medicamentos antihipertensivos que actúan con la inhibición de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) (4). El Comité en Taxonomía Viral ha propuesto que la designación del virus, a quien se le ha denominado síndrome respiratorio severo agudo por coronavirus (SARS-CoV-2) (5, 6, 7); de este tipo coronavirus SARS CoV-2 se han identificado 2 tipos, el tipo L, que se pre-

senta el 70% de las veces y que predominó en los primeros casos en China y en pocos casos fuera de China, y el tipo S en el 30%; las implicaciones clínicas encontradas aún son inciertas (8, 9).

Existen numerosos coronavirus que provocan gripa o catarro común. El nuevo coronavirus SARS-CoV-2, causante de la infección COVID-19, está compuesto por una cadena de ARN envuelta por una proteína, misma que se une a la proteína llamada ACE2 existente en las células de varios órganos, entre ellos el tracto digestivo, los riñones, el corazón y los pulmones, principalmente (9).

La proteína ACE2 se encuentra en las células del pulmón llamadas neumocitos tipo II, y el virus se multiplica dentro de la célula y al hacerlo termina matándola (9).

Mientras esto sucede, el ARN del coronavirus es reconocido por las células del pulmón como un patógeno y se producen citocinas, sustancias que provocan inflamación y fiebre. Estas a su vez reclutan a otras células del sistema inmunitario llamadas neutrófilos que identifican la amenaza del patógeno y reaccionan destruyendo las paredes entre los alveolos pulmonares y los capilares sanguíneos (8, 9, 10, 11), esto último tiene como resultado final que el líquido corporal se escape y se acumule en el pulmón, causando hipoxia.

EPIDEMIOLOGÍA

Se identificaron a finales del 2019 más de 80,000 casos, para el 20 de mayo se han reportado un poco más de 7 millones de casos positivos y más de 130 000 muertes en más de 200 países (1, 2, 3, 4). Según los primeros reportes provenientes de Wuhan, Ciudad de la provincia China de Hubei, en donde en un principio se indentificó la asociación entre el mercado de venta de animales para consumo humano y el de animales vivos,



se identificaron los primeros contagios en personas que visitaban y trabajadores del mercado. Para diciembre del 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) estimó que esta nueva pandemia apareció a finales de Enero y principio de Febrero del 2020, extendiéndose a otros países a principios de Marzo, en donde se reportaron casos en todos los continentes, incluyendo a Estados Unidos de América, Europa del Oeste que incluye al Reino Unido e Iran con excepción a la Antártida (10, 11).

En ese momento se estableció que la transmisión de persona a persona era el principal mecanismo de transmisión, por medio de las gotas provenientes del aparato respiratorio, y que también podrían entrar al organismo por tocar superficies o secreciones y posteriormente entrar por los ojos, nariz o boca; similar mecanismo al presentado en el desarrollo de la pandemia de influenza. Las llamadas gotas de Flügge, por su denominación en francés, pueden viajar hasta 2 metros por el aire y así pasar de persona a persona así como por el uso de medicación por aerosoles que se ha dicho puedan permanecer hasta por 3 horas (12). Otro tipo de vías de transmisión se han observado como la sanguínea, la fecal-oral entre otras (13, 14, 15, 16, 17, 18).

Se ha establecido que el período entre que el paciente se contagia y empiezan las primeras manifestaciones es de cinco días, por lo que tomar la muestra de PCR antes de este período de días puede resultar en una prueba negativa y si el paciente tiene síntomas de baja intensidad puede hacer que el paciente se confíe y que la enfermedad siga avanzando. La transmisión de este virus es muy alta y es más contagioso que la influenza; se ha mencionado que el período de incubación entre el primer día de contacto y la aparición de los primeros síntomas, es de cuatro a cinco días, con un rango de 2 a 7 días, volviéndose entonces

más contagiante la persona afectada (19, 20, 21, 22, 23). Existen varias pruebas de PCR y sanguíneas que se han desarrollado que ayudan al clínico en el manejo de los pacientes. (23, 24, 25, 26, 27, 28).

En relación a la inmunidad, podemos afirmar que el virus SARS COV-2 induce la producción de anticuerpos de Ig G después de la infección, anticuerpos que le podrán brindar protección por si sucede un nuevo contacto con el virus y el paciente; no se sabe aun cuanto dura la protección después de la infección y tampoco se sabe con exactitud la protección que ofrecen las diferentes vacunas. Se ha visto que los anticuerpos monoclonales de pacientes convalecientes con objetivo en los receptores que tienen proteína en espiga se pudieron neutralizar con el uso de estos anticuerpos producidos en los linfocitos B de pacientes convalecientes (24, 29).

HALLAZGOS CLÍNICOS

La mayoría de los pacientes desarrolla síntomas de diferente intensidad, se ha reportado que los pacientes pueden desarrollar cualquier grado de síntomas de enfermedad no grave, hasta en el 81% de los casos, enfermedad severa que incluye disnea, hipoxia con involucro pulmonar severo de más del 50% de pulmón en el 14% de los pacientes, enfermedad grave con falla respiratoria, estado de shock y disfunción multiorgánica en el 5% de los casos, con una mortalidad del 2.3% en los casos severos (28, 30, 31, 32), en contraste con lo informado por la OMS en una misión de inspección, en Wuhan, China el porcentaje de mortalidad era de 5.8 % en casos graves y de 0.75 % en casos no graves, sin embargo estos porcentajes son variables en los diferentes países (31). La mayoría de los casos graves se observaron que ocurrían en pacientes con edad avanzada o con enfermedades crónicas como hipertensión arterial sistémica (HTAS),



diabetes mellitus (DM), enfermedades cardiovasculares (CV), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), insuficiencia renal crónica (IRC), cancer (Ca) y obesidad (O) (32, 33, 34).

En los casos graves de infección por coronavirus SARS CoV-2 se ha visto que se afecta más a las personas adultas con edad de entre 49 a 56 años y mayores de 70 años, se ha observado en Estados Unidos que el 67% de las muertes ocurren en pacientes mayores de 45 años en contraste con China donde las muertes en estos mismo rangos de edad superan el 80% de los casos (35). La infección sintomática en niños es poco común y son pocos los casos de afectación severa de la enfermedad (36), en China y Corea la frecuencia en este grupo de edad oscila entre el 2 y el 10%, en donde los síntomas más comunes son rinorrea, dolor de garganta, cefalea, fiebre, diarrea, náusea, tos y evidencia de neumonía focal en la tomografía simple; en estos pacientes el uso de oxígeno es poco frecuente (30, 31).

Se ha establecido que desde que inicia la enfermedad alrededor de dos semanas después aparecen las infecciones concomitantes y de 3 a 6 semanas después los primeros hallazgos de la severidad de la enfermedad. Las complicaciones más frecuentes son aumento de la disnea, que se presenta dentro de los 5 a 8 días posteriores al inicio de los síntomas (35, 36). Asimismo el síndrome de dificultad respiratoria aguda es de las complicaciones más graves, que se presenta en el 20% de los pacientes, y que muchos de ellos terminan por necesitar ventilación mecánica asistida, otras complicaciones incluyen arritmias, daño cardíaco agudo y estado de choque, muchos de estos casos ocurren por que desarrollan cardiomiopatía (35). Los efectos que provoca el virus básicamente en las dos primeras semanas, se refiere a la replicación viral, disminución de la actividad linfocitaria y la infección agregada. Para las siguientes tercera, cuarta y quinta semanas, se acelera la trombosis y la inflamación (Figuras 1 y 2).

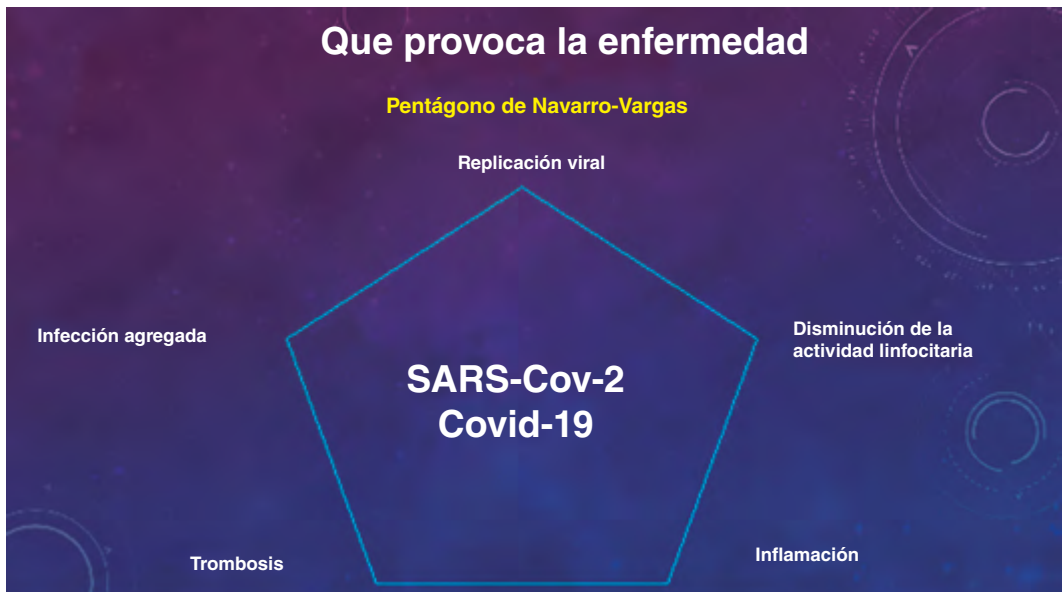


Figura 1. Que provoca la enfermedad.

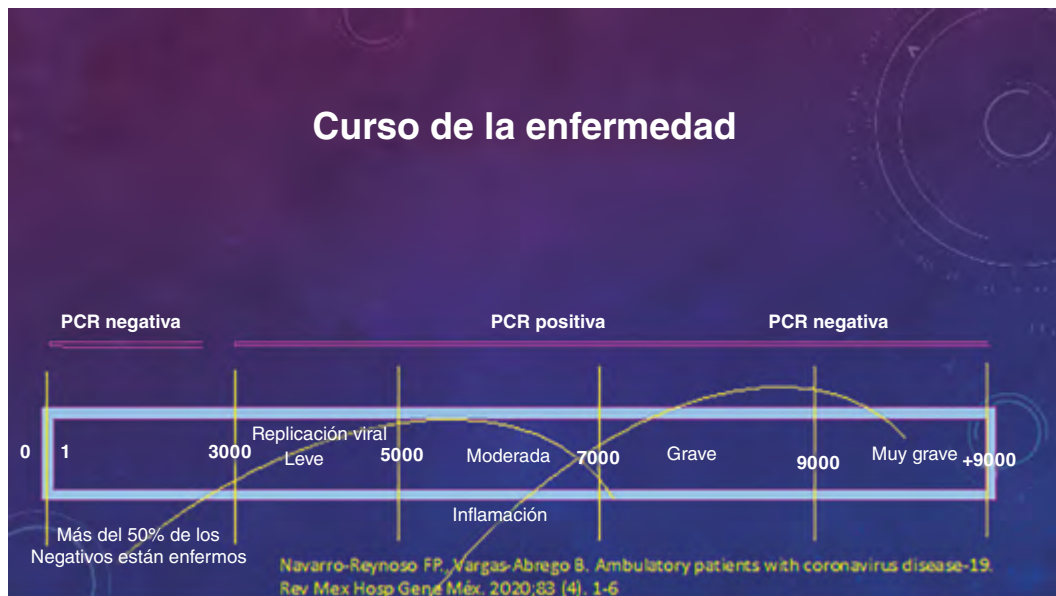


Figura 2. Etapas de la enfermedad.

HALLAZGOS DE LABORATORIO

La elevación de marcadores de inflamación, de interleucina-6, de dimero D, de ferritina y fiebre persistente, se relaciona con la gravedad de la enfermedad (36, 66), la elevación del dimero D y linfopenia severa se ha asociado a alta mortalidad de esos pacientes. La cuenta leucocitaria es variable, ya que se presenta tanto leucopenia como leucocitosis. Se ha descrito además la elevación de la deshidrogenasa láctica, el lactato y las aminotransferasas. Algunos pacientes que presentan neumonía y que elevan la procalcitonina con dimero D alto, tienen mal pronóstico (32, 35).

Imágenes radiológicas

En la tele de tórax y en la tomografía simple de tórax en pacientes con COVID-19 se presentan opacidades en vidrio despolido con o sin imágenes de consolidación bilateral y

que involucra preferentemente los lóbulos inferiores y de distribución periférica, así como imágenes de vértice interno y base externa, que recuerda la imagen de Joroba de Hampton. En algunos casos se puede observar los trombos en arterias centrales del pulmón. La presencia de engrosamiento pleural, derrame y linfadenopatías son poco frecuentes; estos hallazgos no son diagnósticos de la enfermedad. Cuando se tiene la PCR positiva para SARS-CoV2, la relación entre hallazgos clínicos y radiológicos, la positividad de la prueba ayuda mucho a poder tener un diagnóstico clínico radiológico correcto (37, 38) (Figura 3).

Desarrollo de la enfermedad

Muchos pacientes con sospecha de COVID-19 y que no tienen una necesidad emergente de manejo hospitalario puede ser manejados con cuidados en su casa con un seguimiento cercano por vía te-

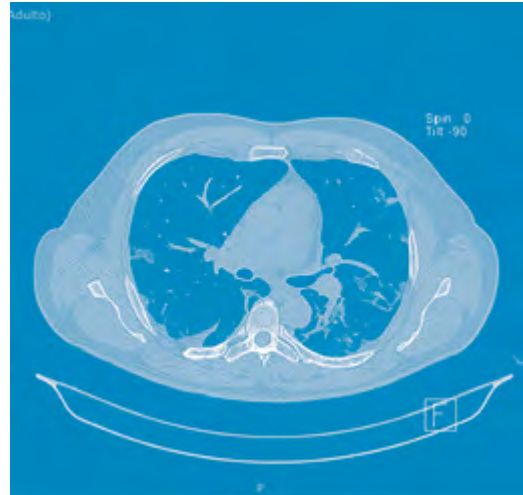


Figura 3. Tele de tórax y corte de tomografía simple de tórax en donde se observa un infiltrado en parches.



Figura 4. Imágenes en vidrio despulido en parches de dos pacientes con COVID-19.

lefónica, en donde se pueda evaluar diariamente en sus constantes vitales como saturación con o sin oxígeno, temperatura, presión arterial, gasto urinario, evacuaciones y algunos datos sobre otros hallazgos. Es importante extremar cuidados entre el día 11 y 16 del inicio de la enfermedad ya que es el momento en que los pacientes empiezan a tener datos de inflamación

pulmonar caracterizado por desaturación de oxígeno, taquicardia, disnea de esfuerzo rápidamente evolutiva, decaimiento y malestar. El contacto durante las primeras tres semanas de la enfermedad debe de ser invariablemente con equipo de protección personal tanto para el contacto directo con el paciente como con algunas secreciones; estos cuidados deben de implementarse



una vez que se sospeche que el paciente pueda tener COVID-19.

El diagnóstico de la enfermedad se hace con la Reacción en Cadena de la Polimerasa en tiempo real (PCRtr) del frotis nasofaríngeo, sin embargo la negatividad de la prueba no excluye la enfermedad; la negatividad de la PCR del antígeno, cuando es negativa, más del 50% de los pacientes están enfermos por lo que es menos segura que el PCRtr; cuando la prueba de PCR para SARS-CoV-2 es negativa deberá considerarse hacer otras pruebas de PCR para otras enfermedades virales, como por ejemplo Influenza o virus sincicial respiratorio (15, 16, 17). El estudio de la expectoración inducida para fines diagnósticos de COVID-19 no es preferible, aunque el lavado broncoalveolar ofrece mayores ventajas; para el manejo óptimo de las muestras, la Centro para el Control de Enfermedades de Atlanta (CDC) de Estados Unidos establece los lineamientos generales para este fin (17, 16). Los paciente con pruebas negativas de PCR que presentan datos de la enfermedad y son negativos a otros PCRtr deben de valorarse de acuerdo a los datos clínicos, radiológicos y evaluación con IgM e IgG (39, 40). Por razones de seguridad las muestras obtenidas de pacientes con COVID-19 o sospecha del mismo, no deben de ser enviadas a cultivo viral (41).

Cuando los pacientes en los pacientes desaparece la fiebre, con o sin el uso de antipiréticos, los síntomas respiratorios, como tos, estertores o sibilancias así como la negatividad de la PCRtr, nasofaríngea en dos muestras colectadas con diferencia de 24 horas, puede considerarse que la enfermedad lleva un buen curso (41); el regreso al trabajo podrá ser una vez que la prueba del PCRtr se negativa con algunas restricciones, incluso en algunos lugares una vez que esta prueba resulta negativa el aislamiento en casa se prolonga hasta

dos semanas después del resultado de la prueba (41, 42).

Infecciones asintomáticas

Las infecciones asintomáticas ha sido descritas sin embargo su frecuencia es desconocida (20, 21, 22, 38). Se ha observado en pasajeros o personal del staff de un aeronave que posteriormente por el tiempo del inicio de la enfermedad del resto de las personas, sin embargo podemos afirmar que prácticamente todos los pacientes tienen síntomas bajos y en ocasiones unos cuantos (38, 39, 42).

Muchos pacientes catalogados como asintomáticos tuvieron alteraciones en la tomografía simple, en vidrio despolido (50%), infiltrado intersticial bilateral (12%) y algunas alteraciones en parches (20%).

Algunos poco pacientes presentan temperatura de entre 36.5° y 37.3° GC, algunos presentaron alteraciones radiológicas y baja en la saturación (18, 38).

Tratamiento

El 15% de los casos que tienen COVID-19 grave requieren hospitalización y de esos solo el 3% requiere de cuidados intensivos e intubación orotraqueal con ventilación mecánica. El manejo consiste en control de la infección asociada, disminución de la inflamación y manejo de la trombosis pulmonar, así como las de medidas de soporte cardiovascular, hemodinámico y aporte de oxígeno en sus diferentes modalidades (43, 44); poco paciente pueden requerir del uso de la oxigenación por circulación extracorporea por hipoxia refractaria. El manejo se basa en tratar de volver a “acomodar” todo lo que desarregló el virus y se basa en lo que se menciona en la siguiente figura. (Figura 5, Tabla 1), existen esquemas de manejo que hemos podido probar con buena efectividad. (4).

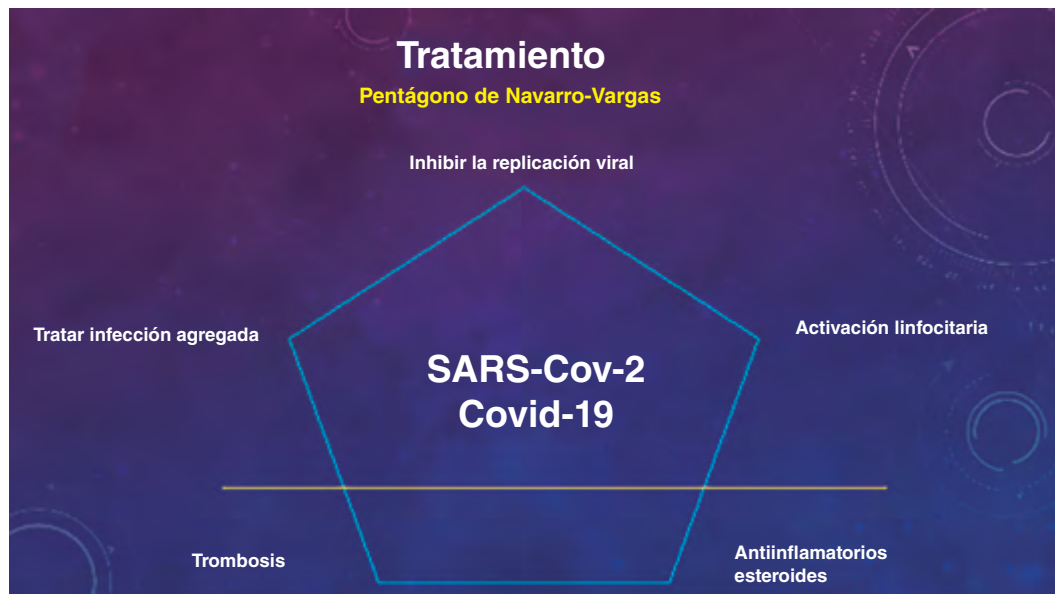


Figura 5. Tratamiento de la enfermedad.

TABLA 1. DIFERENTES ESQUEMAS DE MANEJO PARA EL CoVID-19.

En infección leve en pacientes de alto riesgo mayores de 60 años y/o con comorbilidades:
• Hidroxicloroquina con azitromicina, ivermectina y/o Daxon, vitaminas ACD, Zinc y Selenio.
• Neumonía leve, CURB menor o igual a 1, saturación menor de 95%:
• Hidroxicloroquina y /o azitromicina ó lopinavir/ritonavir más antibiótico, ivermectina/Daxon, vitaminas ACD, Zinc y Selenio.
• Neumonía grave, CURB mayor o igual a 2, saturación menor de 95%, sin criterios de SDRA:
• Hidroxicloroquina y azitromicina ó lopinavir/ritonavir más antibiótico, más Tocilizumab, más esteroide sistémico, anticoagulantes, vitaminas ACD, Zinc y Selenio.
• Neumonía grave con criterios de SDRA:
• Hidroxicloroquina y azitromicina ó lopinavir/ritonavir más antibiótico, más Tocilizumab, más esteroide sistémico, anticoagulantes, vitaminas ACD, Zinc y Selenio.

Anti inflamatorios

Se ha mencionado que el uso de glucocorticoides debe ser solo cuando los pacientes tienen otras comorbilidades ya que se menciona que su uso en paciente con COVID-19, influenza u otras enfermedades virales, aumenta la mortalidad, sin embargo

en su uso justifica el riesgo beneficio (13, 42, 43).

El uso de esteroides esta indicado en el curso de la enfermedad, deben de utilizarse en la fase leve-moderada, moderada, grave y muy grave, valorando cuidadosamente el tiempo despues de la fase aguda deberán dejarse hasta la fase de recuperación, que



puede ser de uno a dos meses a dosis bajas (1/2 miligramo por kilo por día) acompañado de aspirina.

Anti inflamatorios no esteroideos

El uso de medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINES), se ha mencionado que tienen efectos no beneficios en las primeras fases de la enfermedad y su uso en las fases avanzadas no tiene la efectividad que tienen los esteroides (42, 45, 46,47).

Otros farmacos propuestos para el manejo del COVID-19:

Remdesivir

Se trata de un nucleotido que tiene actividad antiviral en el síndrome respiratorio agudo por SARS-CoV-2, y se ha utilizado también en SARS y MERS-CoV-2, en COVID-19 se inició su uso en los primeros casos en Estados Unidos, con gran efectividad, sin embargo su uso se limita por el costo del producto (48, 49).

Cloroquinas

La cloroquina y la hidroxiclороquina aparecieron por primera vez para el manejo del COVID-19 en las guías de la Comisión Nacional de Salud China, después de haberlo corroborado en su gran actividad *in vitro*, posteriormente se observó que reduce la progresión de la enfermedad, la carga viral y reduce la duración de los síntomas; aún se requieren más evidencias que soporten estas afirmaciones aunque algunas ya han sido publicadas (4, 47, 48, 49, 50, 51).

Azitromicina

La azitromicina (AZM) es un macrolido de gran utilidad para el manejo de la neumonía

adquirida en la comunidad (NAC). Su uso en el CoVID-19 es bien conocido, ya que actúa como inmunomodulador, demostrado en estudios experimentales, actuando en conjunto con los antivirales; las guías así lo señalan (4, 8, 15, 32).

El principal riesgo en su uso como anti-biótico es su posible interacción en algún casos cuando se usa asociada a la hidroxiclороquina o la cloroquina, como generador de posibles taquiarritmias (TdP) por alargamiento del QT (53).

Se ha demostrado que en estudios en mamíferos la azitromicina activa la proteína cinasa intracelular en particular la señal extracelular regulada por vía ERK1/2. Las principales sociedades científicas, los organismos reguladores de medicamentos y las organizaciones de salud pública no habían recomendado en combinación el uso de la AZM en CoVID-19 (53).

La Agencia Italiana de Medicamentos (AIFA) no recomendaba el uso de azitromicina, solo o en combinación con hidroxiclороquina y/o cloroquina, para el tratamiento de pacientes con COVID-19, a menos que se produzcan super infecciones bacterianas, sin embargo, el riesgo beneficio de estos medicamentos en pacientes con COVID-19 es mayor, dadas las evidencias científicas (50, 51).

Hasta la fecha hay 20 ensayos clínicos en curso sobre el uso de azitromicina, solos o en combinación con otros fármacos, en COVID-19 registrados en clinicaltrials.gov.

En la infección por COVID-19, la terapia antibiótica empírica de amplio espectro debe elegirse únicamente para tratar la superinfección, basándose en las directrices de tratamiento de la NAC (31, 32).

El potencial arritmogénico de la AZM es menor en comparación con otros macrólidos u otras clases de medicamentos antibacterianos, como las fluoroquinolonas, por lo que su uso puede hacerse con vigilancia del



ritmo cardiaco, por lo que su uso tiene un bajo riesgo de arritmia cuando se administra junto con otros fármacos que prolongan el QT como la hidroxiclороquina o la cloroquina, las guías sugieren un seguimiento cercano con un electrocardiograma (53).

Se ha demostrado que la AZM tiene propiedades antivirales significativas, los mecanismos antivirales de la AZM son múltiples, ya que coadyuva a disminuir la entrada de virus en las células, mejora la respuesta inmune contra los virus mediante varias acciones, como la producción de interferón tipo I y III (especialmente interferón- β e interferón- λ), y genes implicados en el reconocimiento de virus como MDA5 y RIG-I, estos mecanismos están universalmente involucrados en la respuesta innata contra agentes infecciosos, y potencialmente contra el SARS-CoV-2. La AZM muestra un interesante mecanismo inmunomodulador mediante la inhibición, regulación y disminución de las IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, IL-12 e IFN- α y de varias citoquinas implicadas en el COVID-19 con síndrome respiratorio grave (53, 54, 55).

El uso de la azitromicina en combinación con la hidroxiclороquina tiene un efecto beneficioso aunque se debe de usar con cuidado por las posibles sobre la retina, estos efectos se ha mencionado y se disminuyen con el uso de 400 mgs divididos en dos dosis diarias de hidroxiclороquina el primer día y luego solo 200 mgs una vez al día por 4 días o 600 mgs divididos en dos dosis un día y 400 mgs los siguientes 4 días (56).

Tocilizumab

El uso del Tocilizumab también se utilizó en China desde el inicio de la pandemia, ya que es un inhibidor directo de la interleucina 6 (IL-6), en casos de COVID-19 grave con niveles elevados de IL-6; de este medicamento

ya existen publicaciones en donde su uso es de gran utilidad (57).

Lopinavir-ritonavir

Estos medicamentos usados para el tratamiento de pacientes con VIH. Esta combinación es un potente inhibidor de la replicación viral y se ha observado buena actividad contra el MERS-CoV en estudios en animales. Las dosis sugeridas de la combinación lopinavir-ritonavir (400/100 mg) dos veces al día por 14 días (56, 57, 58).

Anticoagulante

Los pacientes hospitalizados por COVID-19 tienen un mayor de riesgo de enfermedad tromboembólica venosa (ETE), en especial aquellos ingresados en las unidades de cuidados intensivos (UCI), en este contexto, muchos pacientes pueden requerir profilaxis o tratamiento antitrombótico.

Existe un esquema validado sobre dosis y momento de uso de los fármacos antitrombóticos.

El tratamiento debe ser de forma precoz desde el servicio de urgencias en todo paciente hospitalizado y valorando según factores de riesgo trombótico y hemorrágico al paciente ambulatorio que no requiere ingreso.

Profilaxis de enfermedad trombótica pulmonar

Para indicar la profilaxis con heparina de bajo peso molecular (HBPM) en los pacientes con COVID-19 se considerará si presentan algún factor adicional de mayor riesgo de trombosis, sin embargo en las fases II y III de la enfermedad los anticoagulantes se deben de usar de la misma forma que las guías para enfermedad tromboembólica pulmonar o trombosis venosa profunda (59).



Se considerarán factores de mayor riesgo trombótico en los pacientes con COVID-19 la elevación de la Proteína C Reactiva (PCR) > 150 mg/l, Dímero D > 1500 ng/ml, Ferritina > 1000 ng/ml., Linfocitopenia < $800 \times 10^6/l.$, IL-6 > 40 pg/ml., antecedentes personales o familiares de enfermedad trombótica venosa y/o arterial, trombofilia biológica conocida, cirugía reciente, gestación y/o terapia hormonal sustitutiva.

Dosis profilácticas de HBPM para pacientes de mayor riesgo

En caso de alergia a heparina o de trombocitopenia inducida por heparina, emplear fondaparinux El tratamiento profiláctico con HBPM se mantendrá hasta el alta del paciente.

Después del alta se mantendrá HBPM a la dosis habitual de profilaxis en pacientes:

Encamados o con restricción de la deambulación, persistencia de factores de mayor riesgo de trombosis, por lo menos una semana o hasta que se consiga una adecuada movilidad.

Existen en investigación antivirales para el manejo de los paciente con COVID-19, en la actualidad existen esquemas propuestos para el manejo de estos pacientes, en base a las experiencias *in vitro* o extrapoladas, pero existe poca evidencia del uso en pacientes, pero observacionalmente hemos podido constatar que quizás algunos pacientes mejoran más rápidamente con los esquemas propuestos (4, Figura 1).

Zinc

El zinc es conocido por modular la inmunidad antiviral y antibacteriana y regular la respuesta anti inflamatoria. es importante para la salud inmunológica, ya que ayuda a detener la replicación de virus dentro de las células y funciona como una molécula

de señalización para las células T del cuerpo, que son glóbulos blancos encargados de destruir las células infectadas. A pesar de la ausencia de datos clínicos, algunas indicaciones sugieren que la modulación del estado, el zinc puede ser beneficioso en enfermos con COVID-19. Experimentos *in vitro* demuestran que el zinc tiene actividad antiviral mediante la inhibición de polimerasa de ARN de SARS-CoV, además de disminuir la actividad de la enzima convertidora de angiotensina. Su efecto anti inflamatorio también ocurre mediante la inhibición de la señalización de $NF-\kappa\beta$ y modulación de las funciones reguladoras de las células T, que limitan la tormenta de citocinas en COVID-19. si la hidroxiclороquina promueve el almacenamiento del metal destaca que las posibilidades de morir para quienes recibieron la combinación de hidroxiclороquina, azitromicina y zinc, fueron 44% menos, en comparación con los que tomaron únicamente hidroxiclороquina y azitromicina, por lo que puede decirse que la administración complementaria de zinc también puede reducir el riesgo de coinfección bacteriana al mejorar el aclaramiento mucociliar y fortalecer la función de barrera del epitelio respiratorio; al tratarse de una combinación que ya ha sido utilizada en pacientes con covid-19, y en vista de que la Organización Mundial de la Salud anunció que se reanudarán los ensayos clínicos con hidroxiclороquina, es necesario evaluar si el zinc podría influir en la efectividad de este medicamento, aunque aún se requieren ensayos clínicos y experimentales para demostrar estos beneficios (43).

Vitamina D

Desde el año 1980 se conoce que la vitamina D3, además de su función reguladora en la homeostasis del calcio y fósforo, tiene



un papel relevante en la modulación de la respuesta inmune. Su acción se ejerce a través de la unión con su receptor nuclear e interviene activando factores de transcripción. El avance de la pandemia por COVID-19 nos está obligando, y probablemente lo seguirá haciendo por un tiempo más, a permanecer en aislamiento y confinamiento dentro de nuestras casas; este evento podría afectar nuestra cuota de sol y por tanto, nuestra cuota de vitamina D. Con menos sol, habrá menos formación de 25 (OH)D y en consecuencia menos 1,25 (OH)2D]. La principal fuente de vitamina D para lo humano es aquella producida endogenamente gracias a la exposición al sol (ideal, entre las 9:00 horas y las 12:00 horas y las 15:00 horas y 17:00 horas por un periodo promedio de 20 minutos). La vitamina D producida por este medio, puede permanecer en sangre hasta dos veces más tiempo que aquella ingerida a partir de suplemento nutricional. No obstante, la producción ideal de vitamina D está afectada por decenas de factores entre los que podemos citar estación del año, latitud, tiempo de exposición, color de la piel entre otros tantos. Se sabe que la vitamina D aminora algunas respuestas de las células del sistema inmunitario y regenera el recubrimiento endotelial. Esto puede ser beneficioso para minimizar el daño alveolar causado por el síndrome de distrés respiratorio agudo (5, 56).

Vitamina A

La vitamina A, también llamada retinol o ácido retinoico, es un nutriente importante para la visión, el crecimiento, la división celular, la reproducción y la inmunidad. Tiene propiedades antioxidantes, los cuales son sustancias que pueden proteger las células contra los efectos de los radicales libres, es decir, moléculas generadas cuando el cuerpo descompone los alimentos o cuando se

le expone al humo de tabaco y a la radiación. Los radicales libres podrían influir en las enfermedades cardíacas, el cáncer y otras enfermedades: La vitamina A está presente en muchos alimentos, como la espinaca, los productos lácteos y el hígado, aunque existen otras fuentes como los alimentos ricos en betacaroteno, como los vegetales de hoja, las zanahorias y el melón cantalupo; el cuerpo transforma los betacarotenos en vitamina A.

Como suplemento oral, la vitamina A beneficia principalmente a las personas que llevan una mala alimentación o una dieta limitada, o que tienen un trastorno que aumenta la necesidad de tomar vitamina A, como enfermedades pancreáticas, enfermedades oculares o sarampión. Si se ingiere vitamina A por sus propiedades antioxidantes, los suplementos podrían no ofrecer los mismos beneficios que los antioxidantes que se encuentran naturalmente en la comida.

La cantidad diaria recomendada de vitamina A es de 900 microgramos (mcg) para los hombres adultos y de 700 mcg para las mujeres adultas. Existen algunas interacciones de la vitamina A con los anticoagulantes, ya que su uso junto con estos medicamentos, pueden aumentar el riesgo de sufrir sangrado. Otro efecto indeseable es con el Bexaroteno (Targretin), usado para el cáncer, aumenta el riesgo de efectos secundarios del medicamento, como picazón y piel seca. Su uso a altas dosis puede dar daño hepático. El uso de retinoides con vitaminas A en forma simultánea puede incrementar el riesgo de niveles elevados de vitamina A en sangre (4, 5, 56).

Vitamina C

La vitamina C es uno de los medicamentos más usado a nivel mundial con la intención de prevenir las infecciones respiratorias. En la actual pandemia de COVID-19, muchas personas han hecho compras masivas de



vitamina C con el objetivo de que les sirva contra el coronavirus que la provoca. Se ha visto que los bajos niveles de vitamina A, se asocia a mayores infecciones respiratorias desde lo observado en las epidemias de escorbuto.

El sistema inmunitario

En la pandemia de COVID-19 no ha habido forma de prevenirla y la curación se basa en arreglar lo que la enfermedad desarregla, por lo que la prevención más efectiva depende directamente de la integridad del sistema inmunológico (60, 61). Su integridad depende de varios factores y uno de ellos son los niveles de vitaminas, y minerales (60, 61).

El uso de suplementos muestran un efecto positivo en la neutralización de las infecciones virales. Los suplementos de vitaminas A y D incrementan la respuesta humoral en las infecciones virales (2, 61, 62). Alta dosis de zinc y selenio son igualmente efectivas antes de la vacunación en infecciones virales (3, 4, 61, 62, 63), así mismo el uso de micronutrientes, probióticos y several herbals han mostrado tener un rol muy efectivo sobre el sistema inmune. (4, 60, 61).

Los incrementos de la mortalidad por COVID-19 por mal nutrición ha tenido grandes impactos en los sistemas de salud en todo el mundo a diferencia de los pacientes que presentan óptimas condiciones de nutrición la mala nutrición impacta igualmente, en el aumento de las infecciones (62, 63). Un estado nutricional óptimo reduce los daños en los pulmones de pacientes con coronavirus SARS-CoV2 y otros agentes infecciosos (63).

Muchas infecciones aumentan lo que se conoce como estrés oxidativo, refiere la investigadora. Lo que ocurre como parte de este proceso es que los fagocitos, unas células del sistema inmunitario, se encuentran en la sangre y liberan agentes oxidantes que se llaman especies reactivas de oxígeno.

Esto lo hacen para desactivar a los virus y matar a las bacterias. A la vez, los fagocitos usan un sistema especial de importación de ácido dehidroascórbico, que es una forma oxidada de la vitamina C. Cuando el ácido dehidroascórbico entra a la célula, se transforma en vitamina C y la protege por su potente acción antioxidante.

Cuando el sistema inmunitario responde a patógenos como la influenza A y el catarro común disminuyen los niveles de vitamina C en plasma, leucocitos y orina. Estos efectos han llevado a que algunos médicos receten esta vitamina a las personas con catarro común o influenza, evitando que se reduzcan sus niveles en los leucocitos y en el plasma.

Famotidina

Los receptores de histamina están ampliamente distribuidos en el sistema nervioso central, gastrointestinal, el sistema nervioso central, gastrointestinal, reproductivo, respiratorio y en los mastocitos y leucocitos. La famotidina es un antagonista del receptor de histamina-2 que suprime la producción de ácido gástrico.

Los efectos de su estimulación por medio de la histamina, sin duda varían según el tejido, uno de los más estudiados ha sido el aparato gastrointestinal, con su poderoso efecto secretagogo sobre el ácido gástrico. Se ha propuesto que en el desarrollo de la infección por SARS-CoV-2 se activan los mastocitos en el sistema respiratorio y se produce liberación de histamina y proteasas de forma disfuncional, razón por la que la famotidina tendría un rol importante al bloquear este receptor. La activación de los mastocitos además conduce a la liberación de citocinas inflamatorias (IL1, IL6 y TNF) y otros mediadores que acentúan el daño generado por el virus (8).



In vitro, la famotidina inhibe la replicación del virus de inmunodeficiencia humana. Recientemente se utilizaron métodos computacionales para predecir estructuras de proteínas codificadas por el genoma del coronavirus 2 (SARS-CoV-2) del síndrome respiratorio agudo severo e identificaron a la famotidina como una de las fármacos con mayor probabilidad de inhibir la proteasa similar a la 3-quimotripsina (3CLpro), que procesa proteínas esenciales para la replicación viral (44).

Podemos decir que la famotidina se asociaría con mejores resultados clínicos entre los pacientes hospitalizados con COVID-19. Para explorar esto, se realizó un estudio de cohorte retrospectivo ubicado en el epicentro de la pandemia COVID-19 en los Estados Unidos, los Institutos Feinstein de Investigación Médica, Manhasset, Nueva York, en donde se estudió el medicamento y se concluyó que este puede marcar la diferencia en el tratamiento de los pacientes con COVID-19. Los investigadores decidieron llevar a cabo un ensayo con famotidina después de informes alentadores de China, en donde al revizar 6212 historias clínicas de pacientes con COVID-19 reveló que una gran cantidad de supervivientes habían experimentado acidez estomacal crónica y tomaban famotidina. Los pacientes hospitalizados con COVID-19 que tomaban famotidina parecían tener una tasa de mortalidad más baja: 14% frente a 27% de los pacientes que no tomaban el medicamento (44). Los resultados en el estudio molecular sugirieron que la famotidina, parece unirse a una enzima clave en el SARS-CoV-2, con resultados prometedores. Se cree que la famotidina se une a una enzima crítica, la papaína, de forma similar a los inhibidores de proteasa, utilizados en VIH. La estructura de la famotidina puede detener la replicación del coronavirus.

En esos mismos Institutos Feinstein para la Investigación Médica se recibieron la aprobación de la Administración de Medicamentos y Alimentos de Estados Unidos, FDA por sus siglas en inglés, para realizar un ensayo con la versión intravenosa de famotidina, además del remdesivir de Gilead Sciences e hidroxiclороquina.

Nutrición

El estado crítico de los pacientes con diagnóstico coronavirus SARS-CoV-2 desencadena una serie de alteraciones metabólicas y catabólicas que afectan directamente el estado nutricional, llevando al paciente a un estado de desnutrición. Lo anterior podría ser atribuible a la pérdida de masa muscular durante el periodo de la infección.

A través de diversos estudios se ha observado que la pérdida de masa muscular podría ser de hasta un kilogramo por día, secundario a proteólisis, de hecho podría ser significativamente activa mientras suceda una migración de aminoácidos musculares hacia la síntesis de anticuerpos utilizados para combatir la infección, así como en otros procesos necesarios para contrarrestar el estado de estrés al que está sometido el cuerpo.

Diversos estudios afirman que una correcta nutrición, ayuda en la función del sistema inmunológico, esto es debido a que la calidad, cantidad y el tipo de alimentos que se consuman, son factores determinantes para la modulación de la actividad de las distintas células del sistema inmunológico, favoreciendo su correcto funcionamiento. Un estado nutricional adecuado, con un balance apropiado entre macro y micro nutrientes, presentaría menos probabilidades de desarrollar cuadros graves de dicha enfermedad.

Se tiene evidencia sobre el efecto que tienen algunos nutrientes en el desarrollo y correcto funcionamiento del sistema



inmunológico, entre los cuales destacan la vitamina A, los betacarotenos, vitamina D, vitamina E y zinc, estos participan en las funciones de diferenciación y activación correcta de células que sean capaces de proteger al organismo de la infección, así como la protección de las mucosas (64).

Los antioxidantes como el selenio, el resveratrol y los flavonoides, podrían neutralizar los radicales libres producidos por el estado de estrés oxidativo al que se somete el cuerpo durante la infección por coronavirus SARS-CoV-2, de la misma forma las vitaminas C y E podrían ayudar a mejorar la proliferación celular por su acción antioxidante.

Los ácidos grasos poliinsaturados, como el omega 3, tendrían efectos positivos contra el efecto inflamatorio causado por la misma infección, reduciendo así la cadena inflamatoria derivada de la reacción de la cascada de citoquinas proinflamatorias, por lo que se recomienda llevar a cabo un patrón de alimentación saludable y suplementación con dosis funcionales para reducir la gravedad de la infección e incrementar la velocidad de recuperación (62, 63, 64).

Una adecuada ingesta de antioxidantes en la dieta podría promover la reparación de las lesiones al mejorar el microambiente y proteger las células del epitelio alveolar evitando la fibrosis pulmonar y preservar la función del pulmón durante la infección sin embargo acualmente es muy difícil lograr obtener todos los micronutrientes en cantidades óptimas para el cuerpo a partir de los alimentos, es por eso que se recomienda el consumo de un multivitamínico, que además contenga minerales (62, 63, 64).

Hemos observado que todo paciente infectado por coronavirus SARS-CoV-2 debe corregir deficiencias nutrimentales durante la enfermedad en fase de recuperación, por lo que es indispensable utilizar un multivita-

minico con minerales que aporte cantidades necesarias de vitaminas, antioxidantes, fitonutrientes y minerales para la reactivación de reservas y correcto funcionamiento de las células, así como el uso de un suplemento de ácidos grasos omega 3 con ácido eicosapentaenoico (EPA) y ácido docosahexaenoico (DHA) con dosis de 1000-1200 mg/día de EPA y DHA.

Recomendaciones generales sobre nutrición en pacientes con COVID 19:

1. Mantener una buena hidratación: Ingesta recomendada de agua natural al día es de 35 a 40 ml por kilogramo de peso para lograr mantener una buena hidratación al día.
2. Dieta rica en frutas y verduras por su rico aporte de fibra y antioxidantes; se recomienda la ingesta de por lo menos 2 porciones de fruta y 3 de verdura al día.
3. En el caso de la cantidad de proteínas en la dieta, depende del grado de desnutrición o pérdida de masa muscular que haya tenido el paciente durante la enfermedad, sin embargo se recomienda el consumo de carnes blancas, pescado y carnes magras, evitar de forma importante el consumo de embutidos, fiambres y enlatados o alimentos procesados.
4. Incluir el consumo de cereales integrales, como pan integral, pasta integral y arroz integral, leguminosas que incluye frijol, lenteja, haba y garbanzo.
5. Evitar el consumo de irritantes y alimentos muy condimentados.
6. Suplementación con multivitamínico con minerales y dosis extra de vitamina C, aproximadamente de 300 a 1000 miligramos al día.
7. Dieta con alto contenido de ácidos grasos como el Omega 3 y complementar con suplementación idealmente entre 1000-1200 mg de EPA y DHA /día.



8. Evitar el consumo de bebidas azucaradas, gasificadas o con edulcorantes, así como el no consumo de bebidas alcohólicas, incluyendo el vino o la cerveza.

PREVENCIÓN

La toma de muestras de PCR TR en pacientes con síntomas COVID-19 es muy importante en la identificación de enfermos y con esto evitar que puedan contagiar a otras personas, en este mismo sentido localizar a todas aquellas personas con quien pudieron tener contacto para poder tomarles prueba de la existencia del virus y con esto poder cortar las posibles vías de transmisión.

Así mismo se deben de separar a las personas por lo menos metro y medio en áreas cerradas y hacer obligatorio el uso del cubrebocas y lentes protectores. Informarle a la gente que no visite a otras personas si no es de urgencia (65, 66, 67).

La CDC de Estados Unidos recomienda que a todo paciente con sospecha o confirmación de COVID-19 debe de ponerse en una habitación individual, con puerta cerrada y baño individual. El paciente debe de usar máscara N95 en el cuarto además de presión negativa dentro de cuarto si le es posible (65).

Cuando el personal médico realiza maniobras en donde estas generen partículas de aerosol, debe de traer consigo el equipo de protección personal (EPP), como la intubación orotraqueal, ventilación no invasiva, traqueostomía, resucitación caridopulmonar, ventilación manual, endoscopía digestiva alta y broncoscopía. Asimismo el personal deberá de estar usando equipo de protección personal con filtros N-100, máscaras faciales y vestuario completo, botas y guantes, poniendo especial énfasis en la técnica para el retiro de los mismos y así evitar un posible contagio (65, 68).

La protección y los cuidados se dejarán de usar cuando el paciente deja de tener síntomas y cuando la Reacción en Cadena de la Polimerasa en tiempo real (PCR TR), sea negativa en dos pruebas consecutivas con 24 horas de diferencia (69, 70). La presencia de la PCR TR positiva después de 15 días de haber aparecido los primeros síntomas o el haber realizado la primer PCR siempre debe de considerarse continuar con los cuidados ya que aun no se sabe si ese virus o esas partículas virales son viables o solo estan presentes en la faringe sin ser ya infectantes.

Vacunación

Diferentes vacunas se han desarrollado hasta el mes de abril del 2021, con dos diferentes mecanismos de acción pero como el fundamento de usar el RNA mensajero en humanos, que permite que la porción inmune del virus induzca la respuesta celular inmune con el objeto de darle la información relacionada con el virus al linfocito y que este reaccione mas rápidamente la siguiente vez que este en contacto con el mismo (71) (Tabla 2).

TABLA 2. DIFERENTES TIPOS DE VACUNAS EXISTENTES HASTA ABRIL DEL 2021.

Tipo	Compañía	% Eficacia	Fase
ARN m	MODERNA Pfizer-Biotech	> 90	3
		> 90	3
Virus Vector	Astra-Zeneca/ Oxford Gammleya Cansino	60-90	3
		90	3
		?	3
Proteínas	Novavax	?	3
Corona Virus	Sinopharm Sinovac	85	3
		?	3



SITUACIONES ESPECIALES

COVID-19 en mujeres embarazadas. Se ha estudiado que no existe transmisión intrauterina de la infección y no causa muerte materna directa, sin embargo se ha visto un incremento de trabajo de parto prematuro así como cesárea por malformaciones cardíacas fetales. Si la madre tiene enfermedad grave debe de tratar de que el bebé nazca lo antes posible, ya que de lo contrario si la madre muere el producto también podría morir. Al estudiar algunos casos de obito fetal en pacientes embarazadas con COVID-19, ha visto la presencia de trombosis placentaria severa, que se agrega al estado procoagulatorio del propios embarazo, siendo esto último un factor que se agrega a las alteraciones que causa el COVID-19. Los hijos de Madres con COVID-19, deberán de ser vigilados los siguientes días después de su nacimiento (72, 73, 74). Las madres que tuvieron COVID-19 durante el embarazo pueden lactar a sus hijos recién nacidos solo deberán observar las medidas de cuidados con el uso del cubrebocas (75, 76, 77).

Manejo de pacientes con enfermedades crónicas

Los pacientes que toman inhibidores de la enzima convertase de angiotensina (ACE2) pueden podrían continuar su tratamiento con esos mismos medicamentos sin ser necesario discontinuar esos antihiperténsicos (78, 79).

Los pacientes que reciben medicación inmunosupresora o inmunoreguladora tienen riesgo de adquirir enfermedad severa y la decisión de discontinuar la prednisona u otros medicamentos biológicos deben de ser determinados en cada caso en lo individual (80).

Lo que se he observado es que pacientes que toman esteroides, hidroxiquina o

cloroquina, anticoagulantes o antiagregantes plaquetarios por otras enfermedades cuando tienen COVID-19 el cuadro clínico en ocasiones no presenta los síntomas clásicos (81).

RESUMEN Y RECOMENDACIONES

A finales del año 2019, el nuevo coronavirus SARS-CoV-2, fue identificado como el agente causal del síndrome respiratorio agudo en la Ciudad de Wuhan, China. Para febrero del 2020 la Organización Mundial de la Salud (OMS) designó a esta enfermedad como COVID-19 y se establecieron los estandares para este síndrome.

Desde los primeros casos reportados de COVID-19 se incluyen hasta abril del 2021, más de 20 millones de infectados diagnosticados en todo el mundo, declarándose como una emergencia de salud desde marzo del 2020.

La posibilidad de que pacientes de COVID-19 tengan esta enfermedad reside en tener fiebre, síntomas del aparato respiratorio superior y muchos de ellos conocieron el haber estado en zonas donde había muchos pacientes con la enfermedad o reciente contacto con alguna persona que se le haya diagnosticado COVID-19; se debe de hacer una evaluación cuidadosa de trabajadores de la salud, pacientes con estos síntomas con factores de riesgo entre otros, hipertensión y diabetes.

La prueba diagnóstica más confiable es la PCR-TR, para SARS-CoV-2.

Se debe insentivar el uso de cubrebocas, la colocación y retiro adecuados del cubrebocas. Existen recomendaciones en cuanto a como debe estar un paciente enfermo de COVID-19 así como el uso adecuado de lentes, gogles por el personal de salud.

Identificación de pacientes que puedan ser atendidos en su casa o bien que tengan que ir al hospital.



El riesgo de transmisión a la comunidad puede reducirse con el lavado intensivo de manos, toser cubriéndose la boca o tosiendo sobre el ángulo interno del brazo y guardar distancia con otras personas.

Sugerimos un manejo efectivo para el COVID-19, probado en ya más de 3,328 pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization. Director-General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020.
2. Centers for Disease Control and Prevention. 2019 Novel coronavirus, Wuhan, China. Information for Healthcare Professionals. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-nCoV/hcp/index.html> (Accessed on February 14, 2020).
3. World Health Organization. Novel Coronavirus (2019-nCoV) technical guidance. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance> (Accessed on February 14, 2020).
4. Navarro-Reynoso FP., Vargas-Abrego B. Ambulatory patients with coronavirus disease-19. *Rev Mex Hosp Gen Méx.* 2020;83 (4). 1-6.
5. <https://github.com/csseGISandata/covid-19>. JHU CSSE COVID-19 Data.
6. Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020; 579:270.
7. Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS., Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: The species and its viruses a statement of the Coronavirus Study Group. *bioRxiv* 2020. <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.02.07.937862v1> (Accessed on February 12, 2020).
8. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020; 382:72.
9. Lu R, Zhao X, Li J. Genomic characterization and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet* 2020; 395:565.
10. Perlman S. Another Decade, Another Coronavirus. *N Engl J Med* 2020; 382:760.
11. Tang X, Wu C, Li X. On the origin and continuing evolution of SARS-CoV-2. *National Science Review.* 2020.
12. Van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med* 2020.
13. World Health Organization Director General's opening remarks at the media briefing on COVID-19. 24 February 2020. <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19-24-February-2020> (Accessed on February 26, 2020).
14. World Health Organization. Novel coronavirus situation report 2. January 22, 2020. <https://www.who.int/docs/default-source/coronavirus/situation-reports/20200122-sitrep-2-2019-ncov.pdf> (Accessed on January 23, 2020).
15. Centers for Disease Control and Prevention. Interim Clinical Guidance for Management of Patients with Confirmed 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV) Infection, Updated February 12, 2020. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-guidance-management-patients.html> (Accessed on February 14, 2020).
16. Tang A, Tong ZD, Wang HL. Detection of Novel Coronavirus by RT-PCR in Stool Specimen from Asymptomatic Child, China. *Emerg Infect Dis* 2020; 26.
17. Chen W, Lan Y, Yuan X. Detectable 2019-nCoV viral RNA in blood is a strong indicator for the further clinical severity. *Emerg Microbes Infect* 2020; 9:469.
18. Wang W, Xu Y, Gao R. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA* 2020.
19. Rothe C, Schunk M, Sothmann P. Transmission of 2019 n-CoV Infection from an Asymptomatic Contact in Germany. *N Engl J Med* 2020; 382:970.
20. Kupferschmidt K. Study claiming new coronavirus can be transmitted by people without symptoms was flawed. *Science.* February 3, 2020. <https://www.sciencemag>.



- org/news/2020/02/paper non symptomatic patient transmitting coronavirus wrong (Accessed on February 04, 2020).
21. Yu P, Zhu J, Zhang Z, *et al.* A familial cluster of infection associated with the 2019 novel coronavirus indicating potential person-to-person transmission during the incubation period. *J Infect Dis* 2020.
 22. Bai Y, Yao L, Wei T. Presumed Asymptomatic Carrier Transmission of COVID-19. *JAMA* 2020.
 23. Li Z, Yi Y, Luo X. Development and Clinical Application of a Rapid IgM-IgG Combined Antibody Test for SARS-CoV-2 Infection Diagnosis. *J Med Virol* 2020.
 24. Ju B, Zhang q, Ge Z, *et al.* Potent human neutralizing antibodies elicited by SARS-CoV-2 infection. Preprint. <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.03.21.990770v2> (Accessed on March 26, 2020).
 25. Bao L, Deng W, Gao H. Reinfection could not occur in SARS-CoV-2 infected rhesus macaques. Pre- print. <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.03.13.990226v1.full.pdf> (Accessed on March 26, 2020).
 26. Li Q, Guan X, Wu P. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *N Engl J Med* 2020.
 27. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020.
 28. Chan JF, Yuan S, Kok KH, *et al* A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet* 2020; 395:514.
 29. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, *et al.* The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Ann Intern Med.* 2020. 2020.
 30. Bajema KL, Oster AM, McGovern OL, *et al.* Persons Evaluated for 2019 Novel Coronavirus - United States, January 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69:166.
 31. Yang X, Yu Y, Xu J. 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.
 32. Wu Z, McGoogan JM. 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* 2020.
 33. Liang W, Guan W, Chen R, *et al.* Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol* 2020; 21:335.
 34. Zhou F, Yu T, Du R, *et al.* Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020.
 35. Centers for Disease Control and Prevention. Severe outcomes among patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) — United States, February 12–March 16, 2020. <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6912e2>. (Accessed on March 19, 2020).
 36. Cai J, Xu J, Lin D, *et al.* A Case Series of children with 2019 novel coronavirus infection: clinical and epidemiological features. *Clin Infect Dis* 2020.
 37. Pan F, Ye T, Sun P, *et al.* Time Course of Lung Changes on Chest CT During Recovery From 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) Pneumonia. *Radiology* 2020: 200-370.
 38. Shi H, Han X, Jiang N, *et al.* Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Infect Dis* 2020.
 39. Xie X, Zhong Z, Zhao W. Chest CT for Typical 2019-nCoV Pneumonia: Relationship to Negative RT- PCR Testing. *Radiology* 2020: 200-343.
 40. Wu X, Cai Y, Huang X, *et al.* Co-infection with SARS-CoV-2 and Influenza A Virus in Patient with Pneumonia, China. *Emerg Infect Dis* 2020; 26.
 41. Centers for Disease Control and Prevention. Interim Guidelines for Collecting, Handling, and Testing Clinical Specimens from Persons Under Investigation (PUIs) for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). February 14, 2020. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-nCoV/lab/guidelines->



- clinical-specimens.html (Accessed on March 15, 2020).
42. Centers for Disease Control and Prevention. Interim guidance for persons who may have 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV) to prevent spread in homes and residential communities. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/guidance-prevent-spread.html> First heading (Accessed on February 06, 2020).
 43. World Health Organization. Novel Coronavirus (2019-nCoV) technical guidance: Patient management. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/patient-management> (Accessed on February 02, 2020).
 44. https://www.researchgate.net/publication/343639873_Famotidina_para_tratamiento_de_COVID-19[accessed Mar 25 2021].
 45. Updated: WHO Now Doesn't Recommend Avoiding Ibuprofen For COVID-19 Symptoms. Science Alert 2020. <https://www.sciencealert.com/who-recommends-to-avoid-taking-ibuprofen-for-covid-19-symptoms> (Accessed on March 19, 2020).
 46. Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet* 2020; 395:473.
 47. European Medicines Agency. EMA gives advice on the use of non steroidal anti-inflammatories for COVID-19 <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-gives-advice-use-non-steroidal-anti-inflammatories-covid-19> (Accessed on March 19, 2020).
 48. Wang M, Cao R, Zhang L, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) *in vitro*. *Cell Res* 2020; 30:269.
 49. Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, et al. First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States. *N Engl J Med* 2020; 382:929.
 50. Cortegiani A, Ingoglia G, Ippolito M, et al. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. *J Crit Care* 2020.
 51. Gautret et al. (2020) Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *International Journal of Antimicrobial Agents In Press* 17 March 2020 DOI:10.1016/j.ijantimicag.2020.105-949.
 52. Cao B, Wang Y, Wen D, et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med* 2020.
 53. Kallergis EM, Goudis CA, Simantirakis EN, Kochiadakis GE, Vardas PE. Mechanisms, risk factors, and management of acquired long QT Syndrome: a comprehensive review. *Scientific World Journal*. 2012; 2012: 212178.
 54. Sanjo, Hideki; Hikida, Masaki; Aiba, Yuichi; Mori, Yoshiko; Hatano, Naoya; Ogata, Masato; Kurosaki, Tomohiro (2007). "Extracellular signal-regulated protein kinase 2 is required for efficient generation of B cells bearing antigen-specific immunoglobulin G" *Molecular and Cellular Biology*. 27 (4): 1236–1246. doi:10.1128/MCB.01530-06. ISSN 0270-7306. PMC 1800707. PMID 17145771
 55. Boulton TG, Cobb MH (May 1991). "Identification of multiple extracellular signal-regulated kinases (ERKs) with antipeptide antibodies" *Cell Regulation*. 2 (5): 357–71. doi:10.1091/mbc.2.5.357. PMC 361802. PMID 1654126.
 56. CDC. Therapeutic options for patients with COVID-19. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/therapeutic-options.html> (Accessed on March 22, 2020).
 57. Reuters. China approves use of Roche drug in battle against corona virus complications. <https://www.reuters.com/article/us-health-corona-virus-china-roche-hldg/china-approves-use-of-roche-arthritis-drug-for-corona-virus-patients-idUSKBN20R0LF> (Accessed on March 11, 2020).
 58. Cao B, Wang Y, Wen D, et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med* 2020.
 59. Zhai Z., Li C., Chen Y., Gerotziapas G., Zhang Z., Wan J. Prevention and Treatment of venous thromboembolism associated with coronavirus disease 2019 infection: A consensus statement before guidelines. *Thromb Haemost*



- [Internet]. 2020;120:937–948. [consultado 22 Abril 2020]. Disponible en: <https://www.thieme-connect.de/products/ejournals/pdf/10.1055/s-0040-1710019.pdf> <https://doi.org/10.1055/s-0040-1710019>.
60. Medzhitov R. Origin and physiological roles of inflammation. *Nature*. 2008;454(7203):428-435. DOI: 10.1038/nature 07201.
 61. Gombart AF, Pierre A, Maggini S. A Review of Micronutrients and the Immune System-Working in Harmony to Reduce the Risk of Infection. *Nutrients*. 2020 Jan 16;12(1). pii: E236. doi: 10.3390/nu12010236.
 62. Maggini S, Wintergerst E, Beveridge S, Hornig D. Contribution of selected vitamins and trace elements to immune function. *Proceedings of the Nutrition Society*. 2008; 67.
 63. Segurola H, Cárdenas G, Burgos R. Nutrientes e Inmunidad. *Nutr Clin Med*. 2016. 10 (1). 1-19.
 64. Organización Mundial de la Salud (OMS). Q&A on coronavirus (COVID-19) [sede web]. OMS. [acceso 15/03/2020]. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/q-a-detail/q-a-coronaviruses>.
 65. CDC. Therapeutic options for patients with COVID-19. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/therapeutic-options.html> (Accessed on March 22, 2020).
 66. Reuters. China approves use of Roche drug in battle against coronavirus complications. <https://www.reuters.com/article/us-health-coronavirus-china-roche/hd/china approves use of Roche arthritis drug for coronavirus patients idUSKBN20R0LF> (Accessed on March 11, 2020).
 67. World Health Organization. Advice on the use of masks the community, during home care and in health care settings in the context of the novel coronavirus (2019-nCoV) outbreak. January 29, 2020. [http://www.who.int/publications-detail/advice-on-the-use-of-masks-the-community-during-home-care-and-in-health-care-settings-in-the-context-of-the-novel-coronavirus\(2019-ncov\)-outbreak](http://www.who.int/publications-detail/advice-on-the-use-of-masks-the-community-during-home-care-and-in-health-care-settings-in-the-context-of-the-novel-coronavirus(2019-ncov)-outbreak) (Accessed on January 31, 2020).
 68. Centers for Disease Control and Prevention. Interim Considerations for Disposition of Hospitalized Patients with 2019-nCoV Infection. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/disposition-hospitalized-patients.html> (Accessed on February 11, 2020).
 69. Lan L, Xu D, Ye G, *et al*. Positive RT-PCR Test Results in Patients Recovered From COVID-19. *JAMA* 2020.
 70. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04283461> (Accessed on March 23, 2020).
 71. Schwartz DA. An Analysis of 38 Pregnant Women with COVID-19, Their Newborn Infants, and Maternal- Fetal Transmission of SARS-CoV-2: Maternal Coronavirus Infections and Pregnancy Outcomes. *Arch Pathol Lab Med* 2020.
 72. Liu D, Li L, Wu X, *et al*. Pregnancy and Perinatal Outcomes of Women With Coronavirus Disease (COVID- 19) Pneumonia: A Preliminary Analysis. *AJR Am J Roentgenol* 2020:1.
 73. Centers for Disease Control and Prevention. Interim Considerations for Infection Prevention and Control of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Inpatient Obstetric Healthcare Settings. https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/in-patient-obstetric-health-care-guidance.html#anchor_1582067913610 (Accessed on March 23, 2020).
 74. Practice Advisory: Novel Coronavirus 2019 (COVID-19) <https://www.acog.org/Clinical-Guidance-and-Publications/Practice-Advisories/Practice-Advisory-November-2019-Coronavirus-2019> (Accessed on March 17, 2020).
 75. Chen H, Guo J, Wang C, *et al*. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *Lancet* 2020; 395:809. <https://www.bfmed.org/abm-statement-coronavirus> (Accessed on March 23, 2020).
 76. Statement from the American Heart Association, the Heart Failure Society of America and the American College of Cardiology. Patients taking ACE-i and ARBs who contract COVID-19 should continue



- treatment, unless otherwise advised by their physician. <https://newsroom.heart.org/news/patients-taking-acei-and-arbs-who-contract-covid-19-should-continue-treatment-unless-otherwise-advised-by-their-physician> (Accessed on March 18, 2020).
79. International Society of Hypertension. A statement from the International Society of Hypertension on COVID-19. <https://ish-world.com/news/a/A-statement>. From the International Society of Hypertension on COVID-19/ (Accessed on March 18, 2020).
 80. The European League Against Rheumatism. EULAR Guidance for patients COVID-19 outbreak. <https://www.eular.org/eular-guidance-for-patients-covid-19-outbreak>. (Accessed on March 18, 2020).
 81. American College of Rheumatology. <https://www.rheumatology.org/announcements> (Accessed on March 18, 2020).

FRANCISCO PASCUAL NAVARRO REYNOSO. Neumólogo y Cirujano de Tórax. Broncoscopista Intervencionista. Expresidente de la Academia Mexicana de Cirugía. Fue Director del Hospital General de México y Director General de Coordinación de los Hospitales Federales de Referencia.

BENITO VARGAS ABREGO. Cirujano de Tórax.

HELENA CAROLINA NAVARRO SILVA. Licenciada en Nutrición.