



UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE ENFERMERIA, FISIOTERAPIA Y PODOLOGÍA

TRABAJO FIN DE GRADO

CRISTINA VILLALTA ALARCÓN

Aspectos Terapéuticos en SARS-CoV-2 (COVID-19)

Alumna: Cristina Villalta Alarcón

Tutor: Dr. D. Juan Carlos López Corral

Índice:

1.- ABREVIATURAS.....	4
2.- RESUMEN Y PALABRAS CLAVE.....	5
2.1. ABSTRACT / KEYWORDS.....	5
3.- INTRODUCCIÓN.....	6
3.1. Antecedentes históricos.....	6
3.2. Estado actual.....	6
3.3. Justificación.....	7
3.4. Objetivos del trabajo.....	7
4.-METODOLOGÍA.....	8
5.-DESARROLLO.....	9
5.1-Resultados.....	9
5.1.1. Definición.....	9
5.1.2. Mutaciones del Sars-Cov-2.	10
5.1.3. Epidemiología.....	11
5.1.4. Manifestaciones clínicas.....	12
5.1.5. Diagnóstico.....	13
5.1.6. Diagnóstico diferencial.....	13
5.1.7. Perspectivas sobre las respuestas inmunitarias.....	14
5.1.8. Reinfeción por COVID.....	15
5.1.9. Tratamiento.....	16
5.1.9.1. Vacunas.....	16
5.1.9.2. Otras vacunas.....	18
5.1.9.3. Tratamiento antiviral.....	18
5.1.9.4 Inhibidores de respuesta inflamatoria.....	21
5.1.9.5. Tratamiento con plasma de convalecientes.....	21
5.1.10. Intervenciones psicológicas en pacientes con COVID-19.....	21
5.2-DISCUSIÓN.....	22

6.-CONCLUSIONES.....	23
7.-BIBLIOGRAFÍA.....	24
8.-ANEXOS.....	29

1.-ABREVIATURAS.

ACE 2: Enzima Convertidora de Angiotensina 2.

ARN: Ácido Ribonucleico.

ARNm: Ácido Ribonucleico mensajero.

COVID-19: Enfermedad por Coronavirus 2019.

D614G: Glicina por Ácido Aspártico.

DeCS: Descriptores en Ciencias de la Salud.

HQ: Hidroxicloroquina.

IFN-A 2B: Interferón-a 2b

IFN 1B: Interferón 1Beta.

IgG: Inmunoglobulina G.

IgM: Inmunoglobulina M.

MERS: Síndrome Respiratorio de Oriente Medio.

MERS-CoV: Síndrome Respiratorio de Oriente Medio relacionado con Coronavirus.

MeSH: Medical Subject Headings.

NP: NucleoProteína.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

PCR: Reacción en Cadena de la Polimerasa.

RAM: Reacciones Adversas Medicamentosas.

RXT: Ruxolitinib.

SARS: Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo (Severo).

SARS-CoV: Síndrome Respiratorio de Oriente Medio relacionado con Coronavirus.

SARS-CoV-2: Síndrome Respiratorio Agudo Severo Coronavirus 2.

SNC: Sistema Nervioso Central.

UK: Reino Unido.

2.-RESUMEN / PALABRAS CLAVE.

Objetivos. Entender el mecanismo de acción del SAR-CoV-2, así como conocer los diferentes tratamientos, sus interacciones farmacológicas y repercusiones psicológicas existentes actualmente.

Material y métodos. Se ha llevado a cabo una búsqueda bibliográfica de referencias publicadas a partir del año 2019, revisiones sistemáticas y ensayos clínicos, los dos tipos de estudios que nos ofrecen una evidencia más robusta, en diferentes bases de datos.

Resultados. A finales de 2019, en la ciudad de Wuhan en China, se identificó un nuevo coronavirus como la causa de los numerosos casos de neumonías que se estaban registrando. La OMS declaró pandemia mundial y designó a la enfermedad el nombre de COVID-19. Aunque no se conoce su verdadero origen se especula que proceda del murciélago. La principal forma de transmisión del SARS-CoV-2 es entre personas a través de aerosoles o gotitas respiratorias. El proceso infeccioso se produce por la proteína S que reconoce a la ACE2 como su receptor para ingresar en las células alveolares. La neumonía es el síntoma más grave. El periodo de mayor infecciosidad es al comienzo de la enfermedad. Las personas inmunizadas pueden volver a reinfectarse.

Conclusiones. No se conocen el verdadero origen del SARS-CoV-2, transmitiéndose a través de aerosoles, cuyo diagnóstico se lleva a cabo a través de la PCR-real time, siendo las vacunas la única forma de atajo del virus en este momento, aunque la Plitidepsina es un potente fármaco antiviral en desarrollo por una farmacéutica española, que supuestamente reduce la carga viral del SARS-CoV-2 independientemente de la cepa del virus.

Palabras clave.

Covid-19, SARS-CoV-2, vaccines covid, pharmacology SARS-CoV-2, covid psychological disturbances.

2.1. ABSTRACT / KEYWORDS

Objectives. Understand the mechanism of action of SAR-CoV-2, as well as know the different treatments, their pharmacological interactions and psychological repercussions currently existing.

Material and methods. A bibliographic search has been carried out of references published since 2019, systematic reviews and clinical trials, the two types of studies that offer us more robust evidence, in different databases.

Results. At the end of 2019, in China's Wuhan city, a new coronavirus was identified as the cause of the many cases of pneumonia being recorded. OMS declared the disease a global pandemic and named the disease COVID-19. Although its true origin is not known, it is speculated that it comes from the bat. The main form of SARS-CoV-2 transmission is between people through aerosols or respiratory droplets. The infectious process is produced by the S protein that recognizes ACE2 as it is receptor to enter alveolate cells. Pneumonia is the most severe symptom. The period of greatest infectiousness is at the beginning of the disease. Immunized people can re-inject.

Conclusions. The true origin of SARS-CoV-2 is not known, transmitting itself through aerosols, the diagnosis of which is carried out through PCR-real time, with vaccines being the only form of a shortcut of the virus at this time, although Plitidepsine is a powerful antiviral drug in development by a Spanish pharmaceutical company, which supposedly reduces the viral load of SARS-CoV-2 regardless of the strain of the virus.

Keywords.

Covid-19, SARS-CoV-2, vaccines covid, pharmacology SARS-CoV-2, covid psychological disturbances.

3.-INTRODUCCIÓN.

3.1 Antecedentes históricos.

Los **coronavirus** son importantes patógenos humanos y animales. A **finales de 2019**, se identificó un nuevo coronavirus como la causa de un grupo de casos de **neumonía en Wuhan**, una ciudad de la provincia china de Hubei. Se propagó rápidamente, lo que provocó una epidemia en toda China, seguida de una **pandemia mundial**. En febrero de 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) designó la enfermedad (**COVID-19**), que significa enfermedad por coronavirus 2019⁽¹⁾, síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (**SARS-CoV-2**); anteriormente, se conocía como 2019-nCoV.

Los coronavirus son **virus de (ARN)** de cadena positiva envueltos. La secuenciación del genoma completo y el análisis filogenético indicaron que el coronavirus que causa COVID-19 es un **betacoronavirus** del mismo subgénero que el virus del síndrome respiratorio agudo severo (SARS) (así como varios coronavirus de murciélago), pero en un grado diferente. El Grupo de Estudio de Coronavirus del Comité Internacional de Taxonomía de Virus ha propuesto que este virus se designe como síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2) ⁽²⁾. El virus del síndrome respiratorio de Oriente Medio (**MERS**) y otro betacoronavirus, parece tener una relación más distante ^(3,4). La similitud de **secuencia de ARN** más cercana es la de dos coronavirus de **murciélago**, y parece probable que los murciélagos sean la fuente principal; se desconoce si el virus COVID-19 se transmite **directamente** de los murciélagos o mediante algún otro mecanismo (p. ej., a través de un **huésped intermedio**) ⁽⁵⁾.

3.2.- Estado actual del tema.

A nivel mundial, se han informado más de 75 millones de casos confirmados de COVID-19. Desde los primeros informes de casos de Wuhan, una ciudad de la provincia china de Hubei, a finales de 2019, se han reportado casos **en todos los continentes**, incluido en la Antártida.

Los recuentos de casos notificados subestiman la carga general de COVID-19, ya que solo se diagnostica y notifica una fracción de las infecciones agudas. Las **encuestas de seroprevalencia** en los Estados Unidos y Europa han sugerido que después de tener en cuenta los posibles falsos positivos o negativos, la tasa de exposición previa al SARS-CoV-2, reflejada por la seropositividad, **supera la incidencia** de los casos notificados **en aproximadamente 10 veces o más** ⁽⁶⁻⁸⁾.

La comprensión del riesgo de transmisión es incompleta. Sin embargo, a medida que avanzaba el brote, **la propagación de persona a persona** se convirtió en el principal modo de transmisión. ⁽⁹⁾

El día 11 de marzo de 2020, la OMS declaró la pandemia mundial. Desde el inicio hasta la fecha de este informe se han alcanzado más de 90 millones de casos notificados en todo el mundo y más de 2 millones de casos en España.

3.3.- Justificación.

Actualmente, como consecuencia de la importancia del efecto sanitario producido por el Sars-CoV-2 y el consiguiente colapso sanitario que se ha generado, se ha producido un **importante impacto negativo socioeconómico global**.

Esta crisis, llamada por muchos como el gran confinamiento o la crisis económica por coronavirus, está causando la **mayor recesión mundial de la historia**, ya que las empresas están perdiendo ingresos y por consiguiente **el desempleo aumenta** notablemente.

El colapso sanitario de 2020 es el desbordamiento acaecido en los sistemas hospitalarios de la mayoría de los países del mundo a raíz de la pandemia de COVID-19. El virus ha puesto tales sistemas al límite, provocando que se vieran sobrepasados y paralizados, especialmente por insuficiencia de la infraestructura, el personal y los medios necesarios para combatir las circunstancias epidemiológicas. **La Organización Mundial de la Salud** informó de que las muertes por enfermedades tratables pueden «aumentar drásticamente», el colapso también afectó a otros campos como la **sobrepoblación** en campos santos y la **saturación de los servicios funerarios**.

Todo esto ha llevado rápidamente a la **saturación de los sistemas sanitarios** y a una carrera entre sanitarios y muchas empresas farmacéuticas, por investigar sobre cuál es el mejor tratamiento para combatir el virus, en los pacientes infectados por Sars-Cov-2. Este es el motivo que me ha llevado a realizar una búsqueda bibliográfica de los diferentes tratamientos, para combatir la enfermedad, así como las repercusiones psicológicas que está provocando en el individuo y en la sociedad.

3.4.- Objetivos del trabajo.

3.4.1.- **Entender** la estructura y **mecanismo de acción del SARS-CoV-2**.

3.4.2.- **Conocer** los diferentes **tratamientos** para paciente con **SARS-CoV-2**.

3.4.2.-**Valorar las interacciones farmacológicas** de los diferentes tipos de tratamientos.

3.4.3.-**Comprender** como afecta **el estado psicológico** en los pacientes infectados de SARS-CoV-2.

4.- METODOLOGÍA.

Como el objetivo de este estudio, es conocer los diferentes tratamientos para pacientes con SARS-CoV-2 y sus interacciones farmacológicas, se establece como criterio de inclusión, aquellas referencias bibliográficas publicadas a partir del año 2019, que consistan en revisiones sistemáticas y ensayos clínicos, los dos tipos de estudios que nos ofrecen una evidencia más robusta. Se excluirán, todos aquellos estudios que no presenten estas características. Se descartan las cartas al editor, artículos de opinión y reflexión, artículos de revisión narrativa, reseñas bibliográficas o artículos especiales o de colaboración.

En primer lugar, se consultaron bases de datos electrónicas de mayor prestigio en el ámbito de la salud.

Las bases de datos consultadas son:

- ✓ **Biblioteca Cochrane Plus.** Disponible a través del Ministerio de Sanidad. Se trata de una iniciativa científica internacional con el continuo objetivo de producir, mantener y divulgar revisiones sistemáticas de ensayos clínicos controlados de las evidencias sanitarias.
- ✓ **Medline.** Base de datos de literatura científica internacional, contiene referencias bibliográficas y resúmenes de más de 4.000 revistas biomédicas publicadas en más de 70 países.
- ✓ **PubMed.** Sistema de búsqueda desarrollado en la National Library of Medicine, que permite el acceso a bases de datos bibliográficas de ciencias de la salud.
- ✓ **ENFISPO.** Base de datos de artículos de revistas científicas a las que está suscrita la Universidad Complutense de Madrid.
- ✓ **Ciberindex:** Plataforma especializada en la Gestión del Conocimiento en Cuidados de Salud.
- ✓ **UpToDate:** Libro electrónico suscrito por el Ministerio de Sanidad.
- ✓ **ScienceDirect:** Base de datos interdisciplinar que ofrece acceso a artículos en texto completo de revistas científicas y capítulos de libros.

Con el fin de facilitar la búsqueda, se traducen los descriptores elegidos al lenguaje de cada base de datos, activando el sistema (DeCS) **Descriptores en Ciencias de la Salud** y (MeSH) **Medical Subject Headings**, este sistema asigna a cada concepto temático un único descriptor, evitando así las sinonimias y/o homonimias ⁽¹⁰⁾. Los términos empleados en la búsqueda han sido como **término DeCS / MeSH: Covid-19, SARS-CoV-2, Vaccines Covid, Treatment Covid, Covid Psychological Disturbances**.

Continuando con la **estrategia de búsqueda** los términos se combinaron mediante los **operadores booleanos “AND” y “OR”**, para obtener unos resultados más completos ⁽¹⁰⁾.

Los criterios de inclusión han sido artículos y ensayos clínicos en español, inglés, italiano y portugués, que contenían las palabras clave, incluyéndose los resúmenes de las publicaciones, revisiones sistemáticas y metaanálisis desde la aparición de la enfermedad en el año 2019, todo consultado por medios electrónicos.

Los **criterios de exclusión** han sido aquellos artículos que a pesar de incluir las palabras clave, no se ajustaban al contenido del tema.

Los **resultados** de todo el **proceso de búsqueda** fueron: En una primera búsqueda a pesar de encontrar miles de artículos, se seleccionaron un total de 376 artículos. Tras la lectura del título y del resumen de los artículos, se seleccionaron 70 artículos para una evaluación más detallada, descartándose así 306 artículos al no tener relación directa con los temas a tratar. Después, en una segunda lectura a texto completo, se seleccionaron los 50 artículos que sí serían útiles para realizar el trabajo.

5.-DESARROLLO.

5.1-Resultados

5.1.1. Definición.

Los coronavirus son virus de ARN considerándose una **enfermedad zoonótica**. El Síndrome Respiratorio Agudo Severo - Coronavirus - 2 (**SARS-CoV-2**) pertenece a la familia de **beta coronavirus**, un virus de una sola cadena de ARN de polaridad positiva con un diámetro de 50-200nm ⁽¹¹⁾. Al igual que con sus predecesores, **el SARS-CoV y MERS-CoV**, el **ARN viral** de SARS-CoV-2 es el responsable de la **transcripción de cuatro proteínas estructurales** importantes: pico glicoproteína S, envoltente E, proteína de membrana M y nucleocápside junto con otras proteínas accesorios ⁽¹²⁾. **Anexo 1**.

La **glicoproteína S** (proteína de espiga) juega un papel decisivo durante el proceso infeccioso, de hecho, es responsable de dos funciones principales: es capaz de mediar la **entrada del patógeno** dentro de las células y, al mismo tiempo, es el **objetivo principal** de los anticuerpos por el organismo huésped, ya que estimula la respuesta inmune. Una vez sintetizada en el retículo endoplásmico, la proteína S se somete a algunas modificaciones

menores como la N-glicosilación y el plegado de sus 3 monómeros, formados por dos subunidades S1 y S2, unidos forman una estructura similar a las puntas de una corona.

La **secuenciación** del genoma completo y el **análisis filogenético** indicaron que el coronavirus que causa COVID-19 es un betacoronavirus del mismo subgénero que el virus del síndrome respiratorio agudo severo (SARS) (así como varios coronavirus de murciélago), pero en un grado diferente. **El Grupo de Estudio de Coronavirus del Comité Internacional de Taxonomía de Virus**, ha propuesto que este virus se designe como síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2). La similitud de secuencia de ARN más cercana es la de dos coronavirus de murciélago, y parece probable que los murciélagos sean la fuente principal; se desconoce si el virus SARS-CoV-2 se transmite directamente de los murciélagos o mediante algún otro mecanismo (p. ej., a través de un huésped intermedio).

El receptor del huésped para la entrada de células del SARS-CoV-2 es el mismo que el del SARS-CoV, la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2). El SARS-CoV-2 se une a ACE2 a través de la región del gen de unión al receptor de su proteína de pico. La proteasa celular TMPRSS2 también parece importante para la entrada de células SARS-CoV-2 ⁽¹³⁾.

5.1.2. Mutaciones del Sars-Cov-2.

➤ **B.1.1.7 linaje:**

Conocida como **variante preocupante (VOC) 202012/01 o 20I / 501Y.V1.**

Mutación notable: N501Y

Se identificó por primera vez en el **Reino Unido** a finales del año 2020 y se asoció temporalmente con un aumento de infecciones regionales ⁽¹⁴⁻¹⁶⁾. Posteriormente se ha identificado en otros países, incluido Estados Unidos.

La variante B.1.1.7 también puede estar asociada con una **mayor gravedad** de la enfermedad. Contiene 17 mutaciones, varias incluidas en la proteína de pico. Uno de ellos, N501Y ayuda al virus a unirse al receptor celular ACE2 ⁽¹⁷⁻²⁰⁾.

➤ **Linaje B.1.351:**

Esta variante, también conocida como 20H / 501Y.V2, se identificó en **Sudáfrica** a finales del año 2020, ⁽²¹⁾ filogenéticamente independientemente de la B. 1. 1. 7., aunque comparte mutaciones como la de la proteína espiga N501Y. Esta variante se convirtió rápidamente en la **cepa dominante**, lo que sugiere, que también tiene el potencial de aumentar la transmisibilidad. Este linaje contiene otra mutación en la proteína de pico, E484K, que tiene el potencial de afectar la inmunidad de una infección o vacunación previa ⁽²²⁾.

➤ **Linaje P1:**

Esta variante, también conocida como 20J / 501Y.V3, se identificó por primera vez en Japón en **viajeros procedentes de Brasil** ⁽²³⁾.

➤ **Polimorfismo G614:**

Un estudio que monitorizó los cambios de aminoácidos en la proteína de pico de SARS-CoV-2 incluida en una gran base de datos de secuencia, identificó una sustitución de **D614G (glicina por ácido aspártico) que se convirtió en el polimorfismo dominante a nivel mundial con el tiempo**. In vitro, los virus pseudotipados que albergan la variante G614 dieron como resultado títulos virales más altos que aquellos con la variante D614. **La variante G614 no pareció asociarse con un mayor riesgo de hospitalización**. La mutación tampoco afecta la unión del anticuerpo anti-pico ⁽¹⁸⁻²⁰⁾.

➤ **Variante E484K:**

La W484K es una mutación en la proteína de espiga del SARS-CoV-2.

5.1.3. Epidemiología.

La **transmisión directa** de persona a persona a nivel respiratorio es el principal medio de transmisión de síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2) ⁽²⁴⁾. Se cree, que ocurre principalmente por **contacto a corta distancia** (es decir, dentro de aproximadamente dos metros) a través de **gotitas respiratorias**. El virus liberado en las secreciones respiratorias cuando una persona infectada tose, estornuda o habla puede infectar a otra persona si se inhala o entra en contacto directo con las membranas mucosas. La infección también puede ocurrir, si las manos de una persona están contaminadas por gotitas o al **tocar superficies contaminadas** y luego se tocan los ojos, la nariz o la boca, aunque no se cree que las superficies contaminadas sean una vía principal de transmisión.

El SARS-CoV-2 también se puede transmitir a distancias más largas a través de la ruta aérea (mediante aerosoles, con la inhalación de partículas más pequeñas que las gotas que permanecen en el aire a lo largo del tiempo y la distancia), pero la medida en que este modo de transmisión ha contribuido a la pandemia **es controvertida** ⁽²⁵⁻²⁸⁾. Los informes dispersos de brotes de SARS-CoV-2 (p. ej., en un restaurante, en un autobús) han puesto de relieve, el potencial de transmisión por el aire a distancias más largas en **espacios cerrados** y mal ventilados ⁽²⁸⁻³¹⁾. Los **estudios experimentales**, también han respaldado la viabilidad de la transmisión aérea. Como ejemplos, los estudios que utilizan imágenes especializadas para visualizar las exhalaciones respiratorias han sugerido que las gotitas respiratorias pueden aerosolizarse o transportarse en una nube de gas y tener trayectorias horizontales de más de dos metros, al hablar, toser o estornudar ⁽³²⁻³⁴⁾. Otros estudios han identificado ARN viral en sistemas de ventilación y en muestras de aire de habitaciones de hospital de pacientes con COVID-19, incluidos pacientes con infección leve ⁽³⁵⁻³⁸⁾ ; sin embargo, la probabilidad de **transmisión sanguínea** (p. ej., a través de productos sanguíneos o pinchazos de agujas) **parece baja; los virus respiratorios generalmente no se transmiten a través de la sangre**, y no se ha informado de infecciones transmitidas por transfusión para el SARS-CoV-2 o para el síndrome respiratorio de Oriente Medio relacionado con coronavirus (MERS-CoV) o SARS-CoV ⁽³⁹⁾.

El intervalo preciso durante el cual una persona con infección por SARS-CoV-2 puede transmitir la infección a otros **es incierto**. El potencial de transmitir el SARS-CoV-2, comienza antes del desarrollo de los síntomas y es más alto al comienzo de la enfermedad cuando los **niveles de ARN viral** de las muestras de las vías respiratorias superiores **son los más altos**, el riesgo de transmisión disminuye a partir de entonces ⁽⁴⁰⁻⁴⁴⁾.

5.1.4. Manifestaciones clínicas.

El **período de incubación** de la COVID-19, es generalmente dentro de los 14 días siguientes a la exposición, y la mayoría de los casos se producen aproximadamente a los **cuatro o cinco días** después de la exposición. Las determinaciones del período de incubación pueden ser imprecisas y pueden diferir según el método de evaluación de la exposición.

Presentación inicial: Entre los pacientes con COVID-19 sintomático, **la tos seca, las mialgias y el dolor de cabeza** son los **síntomas** informados con **mayor frecuencia**. También se describen bien otras características, como **diarrea, dolor de garganta y anomalías en el olfato o el gusto**.

La neumonía es la manifestación grave más frecuente de infección, caracterizada principalmente por fiebre, tos, disnea e infiltrados bilaterales en las imágenes de tórax. Aunque algunas características clínicas (en particular, los trastornos del olfato o del gusto) son más frecuentes con COVID-19 que, con otras infecciones respiratorias virales, no hay síntomas o signos específicos que puedan distinguir de forma fiable la COVID-19. Sin embargo, el desarrollo de **disnea** aproximadamente una semana después del inicio de los síntomas iniciales puede **sugerir COVID-19. Anexo 2**.

También se ha descrito **conjuntivitis**.

Se han descrito signos y síntomas inespecíficos, como caídas, deterioro general de la salud y delirio, en adultos mayores, especialmente en los mayores de 80 años y en aquellos con alteraciones neurocognitivas subyacentes.

Los **hallazgos dermatológicos** en pacientes con COVID-19 no están bien caracterizados se han descrito **nódulos de color púrpura rojizo en los dedos de las manos y de los pies**, zonas distales similares en apariencia al **pernio** (sabañones), principalmente en niños y adultos jóvenes con COVID-19 documentado o sospechado, aunque no se ha establecido claramente una asociación. Algunos llaman a este hallazgo "**dedos de los pies COVID**", aparecen también **trombosis arteriales, exantema viral, urticaria, erupciones petequiales y lesiones acrales similares al pernio**. Se desconoce el mecanismo, pero no parece estar relacionado con una enfermedad oclusiva macrovascular o embolia. Se han observado **trombos intravasculares microscópicos** en la biopsia de lesiones en pacientes críticamente enfermos. Algunos han especulado, que las **lesiones dermatológicas** pueden ser un signo clínico de **hipercoagulabilidad sistémica**. Sin embargo, también se han informado lesiones acrales en individuos asintomáticos y aquellos con un caso leve de COVID-19. No está claro, si existe alguna relación causal con COVID-19 o si estos representan pernio

idiopático, o posiblemente relacionados con cambios en el estilo de vida asociados con las medidas de contención ⁽⁴⁵⁾.

5.1.5. Diagnóstico.

El **diagnóstico específico** de la infección por el SARS-CoV-2 debe realizarse mediante una Reacción en Cadena de la Polimerasa (**PCR**) que detecte las dianas específicas de este virus (genes NP y E), junto al gen común de la ARN-polimerasa. La **serología** podría ser útil para conocer los casos asintomáticos y para los estudios de **seroprevalencia** dentro de una población determinada. Este **diagnóstico serológico**, Ensayo por Inmunoabsorción Ligado a Enzimas (**ELISA**) para inmunoglobulina G (**IgG**) e inmunoglobulina M (**IgM**) se ha diseñado utilizando la **nucleoproteína (NP) del coronavirus del murciélago**, que presenta una **identidad genética del 92%** y no muestra reacción cruzada con la del resto de coronavirus. También, pueden utilizarse como metodología diagnóstica el **aislamiento** de este virus en cultivo celulares utilizando las líneas Vero y Huh7. El **efecto citopático** se detecta a los **3 días** de incubación y puede detectarse mediante una **inmunofluorescencia**.

También se ha confirmado en pacientes, la presencia del SARS-CoV-2 en la faringe, heces y sangre de estos, de modo que podría transmitirse por estas tres rutas, aunque su presencia se ha detectado sólo por biología molecular y no puede asegurarse su capacidad infectiva en un nuevo huésped. También han observado, como en pacientes con frotis faríngeo negativo se podía detectar el virus en las heces, especialmente a los 4-5 días de inicio de la sintomatología, produciéndose un paso secuencial oro-fecal. Según estos autores no podría descartarse la infección con solo un frotis faríngeo negativo, aunque **la vía aérea** sigue siendo la **principal ruta de transmisión del virus**. Además, en todos los pacientes se pudo detectar la presencia de respuesta inmune en forma de **IgM e IgG específica** ⁽⁴⁶⁾.

5.1.6. Diagnóstico diferencial.

La abrupta aparición de casos provocados por la pandemia de COVID-19 ha condicionado la atención de los pacientes en los servicios de urgencias. El **cuadro clínico** se caracteriza por **fiebre y síntomas respiratorios**, asociados a infiltrados pulmonares intersticiales en los casos más graves. Ante cualquier paciente con síntomas respiratorios ha sido obligado **descartar** infección por **SARS-CoV-2**.

No obstante, existen **otras etiologías** de origen infeccioso que pueden presentarse con características clínicas, radiológicas e incluso analíticas similares, y que deben tenerse en cuenta en el diagnóstico diferencial como el **resfriado común, gripe, neumonía**. Más aún cuando el diagnóstico alternativo puede dar lugar a un manejo terapéutico diferente.

5.1.7. Perspectivas sobre las respuestas inmunitarias.

Los **linfocitos T** desempeñan un papel fundamental en cualquier infección viral. Unos linfocitos T, los llamados **CD4+** ayudan a los **linfocitos B** en la generación de anticuerpos y dirigen la respuesta de otras células del sistema inmune. Mientras, otros linfocitos T, los llamados **CD8+ o citotóxicos** matan las células infectadas, lo que contribuye a reducir los niveles de virus.

Tras la activación de los linfocitos B, se producen anticuerpos solubles (IgM, IgG), que podrán neutralizar y eliminar el virus (Fig. 1). Estas personas **estarían protegidas durante un tiempo**, pero si el **virus muta** y cambia sustancialmente, podrían **volver a infectarse**. El reconocimiento de los antígenos virales, tanto los linfocitos B como los linfocitos T pueden quedar como **células de memoria** y activarse tras la entrada del patógeno de nuevo. Las **personas** que hayan pasado la infección estarían **temporalmente protegidas**, en parte por estos anticuerpos y también por el desarrollo de inmunidad celular, con la participación de los linfocitos T, bien los CD4+, los citotóxicos CD8+ o los reguladores. Si la respuesta inmune combinada es lo suficientemente fuerte y específica es posible eliminar el virus y parar el avance de la enfermedad causada. Esta es la **respuesta inmunológica de memoria**. Solo el sistema inmunitario y el nervioso tienen capacidad de recordar previas exposiciones ⁽⁴⁷⁾.

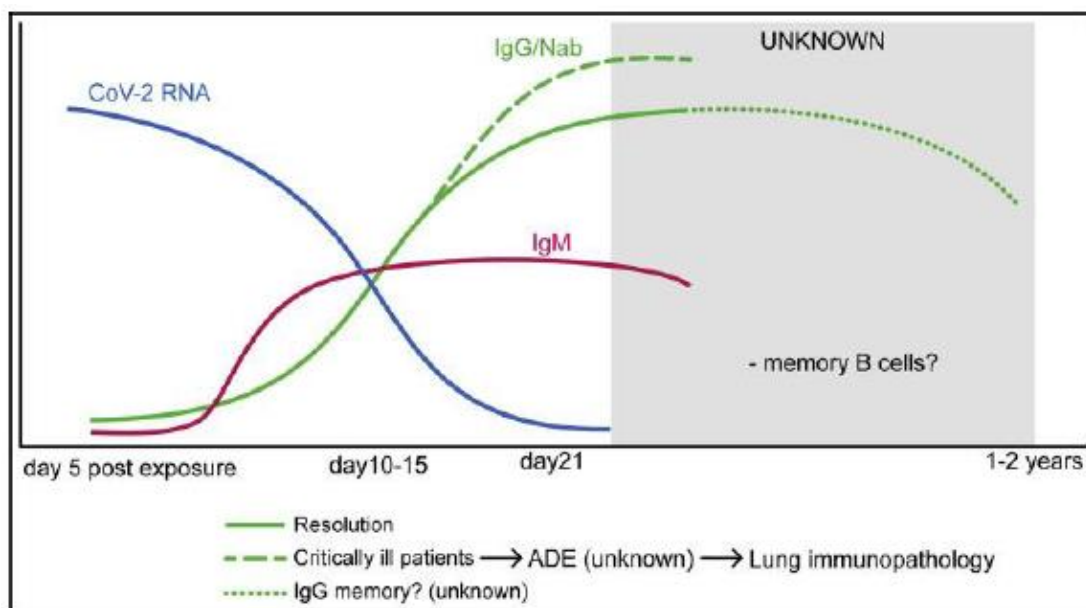


Fig. 1.

5.1.8. Reinfección por COVID.

En el verano de 2020, se conocieron los primeros posibles casos de reinfecciones sintomáticas por Covid-19. A finales de 2020, había más de 30 casos confirmados documentados de reinfección y más de 2000 casos posibles descritos en todo el mundo. El intervalo entre el primer y segundo episodio de infección en los casos confirmados fue de media 80 días. En la mayor parte de los casos, el primer episodio fue moderado, mientras que en 5 casos el segundo episodio fue más grave que el primero llegando a fallecer uno de estos casos. (Tabla 1) ⁽⁴⁸⁾.

Tabla 1. Características de los casos de reinfección confirmados publicados hasta finales de diciembre 2020.

localización	edad/sexo	intervalo libre	síntomas (1er episodio)	síntomas (2º episodio)	recuperado
México	M	64	sintomático	sintomático	ND
Brasil	41/F	145	ND	ND	Sí
Perú	6/F	97	Moderado	Moderado	ND
Brasil	37/F	116	Moderado	Moderado	Sí
Corea Sur	21/F	10	Moderado	Moderado	Sí
Bélgica	39/F	185	Moderado	Moderado	Sí
Suecia	53/F	120	Moderado	Moderado	Sí
España	62/M	147	Moderado	Grave	Sí
Holanda	89/F	54	Moderado	Grave	No
Bélgica	30/M	143	Moderado	Moderado	Sí
Bélgica	25/F	115	Moderado	Moderado	Sí
Qatar	20s/M	45	N/A	N/A	Sí
Qatar	40s/M	70	N/A	N/A	Sí
Qatar	40s/F	87	N/A	N/A	Sí
Qatar	20s/M	54	N/A	N/A	Sí
EE.UU.	60s	118	Grave	Moderado	Sí
India	27/M	60	Moderado	Moderado	Sí
India	31/M	59	Ninguno	Moderado	Sí
India	27/M	13	Ninguno	Moderado	Sí
India	24/F	48	Moderado	Moderado	Sí
EE.UU.	42/M	51	Moderado	Grave	Sí
India	28/F	101	Ninguno	Ninguno	Sí
India	25/M	100	Ninguno	Ninguno	Sí
Ecuador	46/M	47	Moderado	Moderado	Sí
EE.UU.	25/M	31	Moderado	Grave	Sí
Holanda	60s/M	12	Moderado	Grave	Sí
Holanda	80s/M	23	Moderado	Moderado	Sí
Holanda	60+	60	N/A	N/A	Sí
Bélgica	51/F	93	Moderado	Moderado	Sí
Hong Kong	33/M	123	Moderado	Ninguno	Sí

H: hombre; M: mujer; ND: no disponible

Fuente: Información científica-técnica. Enfermedad por coronavirus, COVID-19 Actualización, 15 de enero 2021. Ministerio de Sanidad.

5.1.9. Tratamiento.

5.1.9.1. Vacunas.

➤ **BNT162b2 (vacuna Pfizer-BioNTech COVID-19):**

Esta vacuna es una vacuna de ARN mensajero que codifica la glicoproteína de superficie S (spike) encapsulada en nanopartículas lipídicas. Se administra por vía intramuscular en dos dosis con tres semanas de diferencia (21 días).

✓ **Eficacia:** Induce buenas respuestas inmunes humorales que mejoran tras la segunda dosis, incluidos los mayores de 65 años. Transcurridos siete días desde la recepción de la segunda dosis, la eficacia de la vacuna fue del **95%** en personas de 16 años o más y similar en personas menores o mayores de 55 años ⁽⁴⁸⁾. Actualmente se asegura una eficacia del 100% en adolescentes entre 12 y 15 años, con o sin evidencia previa de infección por SARS-CoV-2.

✓ **Seguridad y efectos secundarios:** los efectos adversos locales y sistémicos dependían de la dosis y eran relativamente frecuentes después de la segunda dosis; la mayoría fueron de gravedad leve o moderada. Los efectos adversos fueron más frecuentes tras la segunda dosis y los más comunes fueron reacciones locales (84.1%), fatiga (62.9%), cefalea (55.1%), mialgias (38.3%), escalofríos (31.9%), artralgias (23.6%) y fiebre (14.2%), siendo menos frecuentes en los pacientes de 55 años o más. También se han notificado casos de anafilaxia postvacunal. ⁽⁴⁸⁾.

➤ **RNm-1273 (vacuna Moderna COVID-19):**

Es una vacuna de ARN mensajero (ARNm) para el SARS-CoV-2. La vacuna utiliza ARNm suministrado en una nanopartícula lipídica para expresar una proteína de pico de longitud completa. Se administra por vía intramuscular en dos dosis con 28 días de diferencia.

✓ **Eficacia:** En un gran resultado de fase III controlado con placebo, el ARNm-1273 tuvo una eficacia de la vacuna del **94,1 %** (IC del 95%: 89,3-96,8) para prevenir la COVID-19 sintomática después de 14 días de la segunda dosis.

✓ **Seguridad y efectos secundarios:** Los efectos adversos locales y sistémicos dependían de la dosis y eran relativamente frecuentes después de la segunda dosis; la mayoría fueron de gravedad leve o moderada, fiebre, dolor de cabeza, mialgias (es decir, no impidieron las actividades diarias ni requirieron analgésicos), las personas con evidencia de infección previa por SARS-CoV-2 también tuvieron tasas más bajas de efectos adversos que aquellas sin infección previa ⁽⁴⁹⁾.

➤ **NVX-CoV2373 (Novavax):**

Esta es una vacuna de nanopartículas de proteína recombinante compuesta de glicoproteínas de pico triméricas y un potente adyuvante de Novavax, llamado Matrix-M1 para estimular una respuesta inmunitaria y provocar altos niveles de anticuerpos. La vacuna se administra por vía intramuscular en dos dosis con 21 días de diferencia.

- ✓ **Eficacia:** La eficacia de la vacuna NVX-CoV2373 (Novavax) resulta ser del 89,3% (IC del 95%: 75,2-95,4) para prevenir el COVID-19 sintomático a partir de los siete días siguientes a la segunda dosis en individuos seronegativos ⁽⁴⁹⁾.

➤ **ChAdOx1 nCoV-19 / AZD1222 (Universidad de Oxford, AstraZeneca y el Serum Institute of India):**

La vacuna se basa en un vector de adenovirus de chimpancé de replicación incompetente que expresa la proteína de pico. Se administra por **vía intramuscular** en la zona del músculo deltoides y se evalúa en dos dosis con un intervalo de 10 a 12 semanas de diferencia. Aunque existe cierta preocupación sobre la eficacia de la vacuna contra ciertas variantes del SARS-CoV-2, la OMS recomienda su uso.

- ✓ **Eficacia:** En un informe de resultados provisionales de un ensayo aleatorizado multinacional de fase III, esta vacuna tuvo una eficacia del 70,4% (IC del 95%: 54,8-80,6) en la prevención del COVID-19 sintomático en o después de 14 días después de la segunda dosis. Además, la recepción de la segunda dosis a las 12 semanas o más tarde se asoció con una mayor eficacia de la vacuna que la recepción a las <6 semanas (81 frente a 55%). Estos hallazgos apoyan la ampliación del intervalo de tiempo para la segunda dosis a 12 semanas.
- ✓ **Seguridad y efectos secundarios:** Fatiga, el dolor de cabeza y la fiebre fueron relativamente comunes después de recibir la vacuna y fueron graves en hasta el 8% de los receptores. Aunque sigue a la espera de confirmación, se ha encontrado cierta relación entre los casos de trombosis en mujeres vacunadas con la vacuna ChAdOx1 nCoV-19 / AZD1222 y la propia vacuna. Actualmente, algunos países de la Unión Europea han suprimido su vacunación.

➤ **Ad26.COVID. S (Janssen):**

Se basa en un vector de adenovirus 26 de replicación incompetente que expresa una proteína de pico estabilizada. Se administra por **vía intramuscular** y se evalúa como una dosis única.

- ✓ **Eficacia:** Un ensayo de fase I / II aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo describió altas tasas de anticuerpos neutralizantes y de unión después de una sola dosis de vacuna en individuos sanos de 18 a 85 años.

✓ **Seguridad y efectos secundarios.** El lugar de la inyección local y los efectos adversos sistémicos (fatiga, dolor de cabeza, mialgia) fueron frecuentes; la tasa de efectos adversos sistémicos de grado 3 osciló entre el 9% y el 20%, dependiendo de la dosis de la vacuna, entre los participantes menores de 65 años, pero fue inferior al 2% entre los participantes mayores ⁽⁴⁸⁻⁴⁹⁾.

5.1.9.2. Otras vacunas.

➤ **Gam-COVID-Vac / Sputnik V (Instituto Gamaleya):** Es una vacuna desarrollada en Rusia que usa **dos vectores** de adenovirus de replicación incompetente que expresan una glicoproteína de pico de longitud completa. La vacuna se administra por **vía intramuscular** como una dosis inicial de vector de adenovirus 26 seguida de una dosis de refuerzo del vector de adenovirus 5, **21 días después**, con una **eficacia del 91,6%** (IC del 95%: 85,6 a 95,2) para prevenir el COVID-19 sintomático a partir de los 21 días después de la primera dosis (en el momento de la segunda dosis). No se consideraron eventos adversos graves relacionados con la vacuna.

➤ **BBIBP-CorV (Sinopharm).** Vacuna inactivada basada en un aislado de SARS-CoV-2 de un paciente en China; tiene un adyuvante de hidróxido de aluminio. La vacuna se administra por **vía intramuscular** en **dos dosis con 28 días de diferencia**. En ensayos aleatorizados controlados con placebo de fase I / II de individuos sanos de 18 a 80 años, todos los receptores de dos dosis de vacuna desarrollaron anticuerpos neutralizantes y de unión; no se notificaron reacciones graves.

➤ **CoronaVac (Sinovac).** Vacuna COVID-19 inactivada que se desarrolló en China; tiene un adyuvante de hidróxido de aluminio. La vacuna se administra **por vía intramuscular en dos dosis con 28 días de diferencia**. En ensayos de fase I / II aleatorizados y controlados con placebo, la vacuna pareció segura e inmunogénica en individuos sanos de 18 a 59 años, así como en los de 60 años o más ⁽⁴⁹⁾.

5.1.9.3. Tratamiento antiviral.

El tratamiento antiviral se basa en fármacos antivirales o con actividad mixta que actúan a nivel de la replicación viral impidiendo su unión al receptor ACE2 celular, y, dentro de la célula actúa impidiendo la utilización de la estructura del virus para sintetizar nuevas proteínas y RNA virales.

➤ **Hidroxiquina (HQ).**

-Mecanismo de acción: La Hidroxicloroquina actúa impidiendo la unión del SARS-CoV-2 a los receptores ACE2. Además, inhibe la replicación del virus al alcalinizar el pH dentro de la célula.

-Indicación: Esta indicado en pacientes con afectación pulmonar moderado-grave.

-Reacciones adversas medicamentosas (RAM): se debe vigilar la hipoglucemia, toxicidad hematológica, musculoesquelética y ocular. Por otro lado, puede producir una prolongación del QT por lo que se recomienda vigilar ECG.

➤ **Lopinavir/Ritonavir.**

-Mecanismo de acción: Inhibidor de la proteasa (Lopinavir) asociado a un potenciador farmacocinético (Ritonavir).

-Indicación: Utilizado en afectación pulmonar moderada-grave solo o en combinación con otros fármacos como HQ. No se combina con otros antivirales como Remdesivir. Este fármaco se considera de escasa respuesta en etapa tardía de la infección.

-Reacciones adversas medicamentosas (RAM): Produce diarrea con frecuencia, potenciada por el propio daño del SARS CoV-2.

➤ **Plitidepsina (Aplidin®).**

La Plitidepsina actúa sobre una proteína de las células humanas, no sobre una proteína del virus, en concreto, actúa inhibiendo la diana de la proteína eEF1A. Es un fármaco para el tratamiento de pacientes hospitalizados con infección moderada de Covid-19. Aunque, aún está en ensayos, podría frenar la infección por SARS-CoV-2 en cualquier paciente infectado, independientemente de la cepa.

➤ **Remdesivir:**

-Mecanismo de acción: Profármaco análogo de nucleótido que inhibe la polimerasa viral e impide la replicación del ARN viral.

-Indicación: Fármaco autorizado en infección confirmada por PCR y pacientes ingresados, aunque no precisen ventilación mecánica. No se pauta si el paciente necesita inotrópicos, presenta fallo multiorgánico, fracaso hepático o renal. No se administra en periodo de embarazo ni en periodo de lactancia. También es de utilidad en el tratamiento contra el Ébola.

-Reacciones adversas medicamentosas (RAM): Náuseas, vómitos y aumento de las transaminasas.

➤ **Favipiravir:**

-Mecanismo de acción: Actúa como inhibidor de la ARN-polimerasa.

-Indicación: Se describe su uso en casos leves-moderados.

-Reacciones adversas medicamentosas (RAM): Náuseas, vómitos y aumento de las transaminasas.

➤ **Umifenovir:**

-Mecanismo de acción: Antiviral no nucleósido de amplio espectro:

-Indicación: Recomendado en los protocolos chinos para el tratamiento de neumonías leves-moderadas por SARS-CoV-2.

-Reacciones adversas medicamentosas (RAM): Náuseas, vómitos y aumento de las transaminasas.

➤ **Interferón 1Beta (IFN 1B):**

-Mecanismo de acción: Citoquina con actividad antivírica, antiproliferativa e inmunomoduladora.

-Indicación: No disponible para pacientes fuera de sus indicaciones autorizadas (dado el stock actual)→ Esclerosis múltiple remitente recidivante o un episodio único desmielinizante grave con riesgo de desarrollar EM.

-Reacciones adversas medicamentosas (RAM): Fiebre, cefalea, hipertensión, miastenia, rash, náusea, diarrea, linfopenia, leucopenia, reacción local, debilidad, artralgia, síndrome pseudogripal. Este fármaco se debe evitar en enfermedad psiquiátrica o depresión grave. Se recomienda administrar paracetamol previo a cada administración.

➤ **Interferón -a2b (IFN-A 2B):**

-Mecanismo de acción: Citoquina antiviral.

-Indicación: Indicado en casos leve-moderados (nebulizado).

-Reacciones adversas medicamentosas (RAM): Anorexia, síntomas neuropsiquiátricos, mareo, cefalea, náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, alopecia, rash, síntomas pseudogripales.

➤ **TOCILIZUMAB:**

-Mecanismo de acción: Anticuerpo monoclonal recombinante humano específico frente al receptor (transmembrana y soluble) de la IL-6, citoquina proinflamatoria cuyos niveles se elevan de forma evidente en pacientes críticos.

-Indicación: Casos graves, en los que se sospecha Síndrome de liberación de citoquinas. El momento ideal para su administración es al inicio de los síntomas sugerentes de insuficiencia respiratoria o con presencia de parámetros inflamatorios (ferritina, IL-6, D-dímero).

-Reacciones adversas medicamentosas (RAM): El uso de Tocilizumab se ha asociado a un incremento del riesgo de sepsis, neumonía bacteriana, perforación gastrointestinal y hepatotoxicidad ⁽⁵⁰⁾.

5.1.9.4. Inhibidores de respuesta inflamatoria.

Estos fármacos actúan **neutralizando los efectos desencadenados por el coronavirus** sobre el sistema inmune (**vía la cascada de citoquinas**), llegando incluso a una situación de hiper inflamación conocida como **tormenta de citoquinas** (o síndrome de liberación de citoquinas), responsable en última instancia del Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo (SARS en inglés).

➤ **Corticoides (Metilprednisolona-Dexametasona)**

-Mecanismo de acción: Potente agente antiinflamatorio. En dosis bajas podrían inhibir la activación de la cascada de citoquinas, responsables de la inflamación pulmonar y gravedad de clínica de la infección por SARS CoV-2.

-Indicación: Podría indicarse en deterioro el respiratorio grave en fase III de la enfermedad, y en pacientes que ya utilizasen corticoides por presentar patología respiratoria de base, a dosis bajas y tiempo limitado.

-Reacciones adversas medicamentosas (RAM): Náuseas, vómitos y aumento de las transaminasas.

5.1.9.5. Tratamiento con plasma de convalecientes.

➤ **PLASMA hiperinmune de pacientes convalecientes COVID19.**

-Mecanismo de acción: La utilización de plasma de pacientes convalecientes, a través de la administración pasiva de AC policlonales neutralizantes, proporciona inmunidad inmediata, mediante la neutralización del virus por éstos.

-Indicación: Aunque se está utilizando en pacientes con situación clínica de mayor gravedad y sin respuesta a otros tratamientos.

-Reacciones Adversas Medicamentosas (RAM): Las infusiones se realizan lentamente y bajo monitorización y vigilancia estrecha durante y posteriormente a las mismas, con el fin de identificar y tratar los efectos de una posible sobrecarga de volumen u otras reacciones adversas medicamentosas ⁽⁵⁰⁾.

5.1.10. Intervenciones psicológicas en pacientes con COVID-19.

La enfermedad de la COVID-19 es una enfermedad catastrófica que ha alterado significativamente la visión mundial de la medicina. Es fundamental distinguir las **manifestaciones neurológicas** de los **efectos psicológicos**, estos últimos, se están volviendo más generalizados debido al brote de rápida expansión. Algunos pacientes con COVID-19 presentan **signos neurológicos**, como **dolor de cabeza, náuseas, vómitos, mareos, pérdida del gusto y el olfato y deterioro de la conciencia**. Sin embargo, es necesario aclarar que la invasión del SARS-CoV-2 afecta directa o indirectamente al sistema nervioso central (SNC). Contrariamente, la pandemia de la COVID-19 no solo ha cambiado la salud del individuo directamente, sino que también, tiene importantes **efectos psicológicos**,

económicos y sociológicos. Estos problemas indican la extraordinaria amenaza de la enfermedad, y debemos darnos cuenta de que pronto le seguirá otra pandemia: la de las **enfermedades mentales y del comportamiento.** Por lo tanto, las implicaciones psicológicas duraderas de este brote merecen una mayor investigación en paralelo.

5.2.-DISCUSIÓN.

Tras haber contrastado artículos, podemos saber que la **COVID-19** surgió en **Wuhan** provocando una **pandemia mundial** en 2020. La **COVID-19** es un **coronavirus** con una **sola cadena de ARN.** Se ha demostrado que la glicoproteína G reconoce a la **ACE2** como su receptor funcional para ingresar en las células alveolares y generar SARS-CoV-2. Aunque algunos artículos comentan que el origen del COVID-19 procede del murciélago, otros hablan de que su procedencia es un fallo de laboratorio. Los estudios confirman que el **virus se contagia** entre personas por **aerosoles** o pequeñas gotitas respiratorias. A pesar de que el virus se puede encontrar en heces o en la sangre no hay estudios que verifiquen que se transmita por estas vías.

La forma de **diagnosticar** enfermos positivos de SARS-CoV-2 es a través de una **PCR** si se detectan los genes NP y E. Entre los numerosos síntomas de la COVID-19, la **neumonía bilateral** es el principal motivo de **hospitalización.** Durante este año de pandemia, la competitividad entre los laboratorios farmacéuticos por desarrollar la mejor vacuna ha estado presente, por ello, se han desarrollado dos tipos de vacunas, unas basadas en **ARN** (nunca antes desarrollado), **Pfizer y Moderna** con eficacia **del 95%** y otras **en adenovirus de chimpancé** entre las que destaca **AstraZeneca** con menor eficacia cercana al **80%.**

En cuanto a los fármacos, a pesar de poder enumerar una gran lista, no hay ninguno que prevenga la COVID-19 o disminuya la carga viral independientemente de la cepa. Actualmente, se encuentra en desarrollo la **Plitidepsina**, un fármaco que podría frenar la infección por SARS-CoV-2 en cualquier paciente infectado, **independientemente de la cepa.** A pesar de estos importantes avances, no existe evidencia de que las vacunas eviten el contagio. Además, la población no confía 100% en la eficacia de estas debido a los efectos adversos que han provocado y que eran desconocidos.

6.-CONCLUSIONES.

- **No se conoce el verdadero origen del SARS-CoV-2.**
- **El virus se contagia** a través de **aerosoles**.
- **El diagnóstico de la COVID-19** se realiza con total fiabilidad a través de la **PCR-real time**, siendo **la neumonía bilateral** la manifestación clínica más alarmante del virus.
- Las vacunas generan una inmunidad de grupo que evita la propagación del virus, aunque no la posible reinfección.
- La **Plitidepsina (Aplidin)**, podría ser el primer medicamento antiviral que redujera la carga viral de SARS-CoV-2 en pacientes infectados, independientemente de la cepa que sea.

7.-BIBLIOGRAFÍA.

1.-Organización Mundial de la Salud. Observaciones del Director General en la rueda de prensa sobre 2019-nCoV el 11 de febrero de 2020. <http://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020> (Consultado el 12 de febrero de 2020).

2.-**Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, et al.** Coronavirus relacionado con el síndrome respiratorio agudo severo: la especie y sus virus: una declaración del Grupo de Estudio de Coronavirus. bioRxiv 2020. <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.02.07.937862v1> (Consultado el 12 de febrero de 2020).

3.-**Zhu N, Zhang D, Wang W y col.** Un nuevo coronavirus de pacientes con neumonía en China, 2019. **N Engl J Med 2020; 382: 727.**

4.-**Lu R, Zhao X, Li J y col.** Caracterización genómica y epidemiología del nuevo coronavirus de 2019: implicaciones para los orígenes del virus y la unión al receptor. **Lancet 2020; 395: 565.**

5.- **Perلمان S.** Otra década, otro coronavirus. **N Engl J Med 2020; 382: 760.**

6.-**Stringhini S, Wisniak A, Piumatti G, et al.** Seroprevalencia de anticuerpos IgG anti-SARS-CoV-2 en Ginebra, Suiza (SEROCoV-POP): un estudio poblacional. **Lancet 2020; 396: 313.**

7.- Centros de Control y Prevención de Enfermedades. Datos de la encuesta de seroprevalencia de laboratorios comerciales. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/cases-updates/commercial-lab-surveys.html> (Consultado el 6 de julio de 2020).

8.- **Havers FP, Reed C, Lim T, et al.** Seroprevalencia de anticuerpos contra el SARS-CoV-2 en 10 sitios en los Estados Unidos, del 23 de marzo al 12 de mayo de 2020. **JAMA Intern Med 2020.**

9.- Organización Mundial de la Salud. Informe de situación del nuevo coronavirus -2. 22 de enero de 2020. <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200122-sitrep-2-2019-ncov.pdf> (Consultado el 23 de enero de 2020).

10.-**Icart Isern MT, Fuentelsaz Gallego C, Pulpón Segura AM.** Elaboración y presentación de un proyecto de investigación y una tesina. Barcelona. **Edicions de la Universitat de Barcelona. 2000.12-20.**

11.- Kakodkar, P.; Kaka, N.; Baig, M.N. A Comprehensive Literature Review on the Clinical Presentation, and Management of the Pandemic Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). **Cureus** 2020, **12**, e7560, doi:10.7759/cureus.7560.

12.- Tang, T.; Bidon, M.; Jaimes, J.A.; Whittaker, G.R.; Daniel, S. Coronavirus membrane fusion mechanism offers a potential target for antiviral development. **Antiviral Res** 2020, **178**, 104792, doi:10.1016/j.antiviral.2020.104792.

13.- Kenneth McIntosh, MD. Enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19): epidemiología, virología y prevención. **Libro electrónico UpToDate**. Ministerio de Sanidad. [Internet. Acceso 21/02/2021] [https://www.uptodate-com.m-hmos.a17.csinet.es/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19-epidemiology-virology-and-prevention?search=nfermedad%20por%20coronavirus%202019%20\(COVID-19\):%20epidemiolog%C3%ADa,%20virolog%C3%ADa%20y%20prevenci%C3%B3n&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1](https://www.uptodate-com.m-hmos.a17.csinet.es/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19-epidemiology-virology-and-prevention?search=nfermedad%20por%20coronavirus%202019%20(COVID-19):%20epidemiolog%C3%ADa,%20virolog%C3%ADa%20y%20prevenci%C3%B3n&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)

14.-Centro europeo para la prevención y el control de enfermedades. Se observó un rápido aumento de una variante del SARS-CoV-2 con múltiples mutaciones de proteínas de pico en el Reino Unido, diciembre de 2020. <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/SARS-CoV-2-variant-multiple-spike-protein-mutations-United-Kingdom.pdf> (Consultado el 21 de enero de 2021).

15.-Reunión de NERVTAG sobre la variante SARS-CoV-2 bajo investigación VUI-202012/01 <https://app.box.com/s/3lkcbxepqixkg4mv640dpvvg978ixjtf/file/756963730457> (Consultado el 8 de enero 2021).

16.-NERVTAG / SPI-M Reunión extraordinaria sobre la variante preocupante SARS-CoV-2 202012/01 (variante B.1.1.7) <https://app.box.com/s/3lkcbxepqixkg4mv640dpvvg978ixjtf/file/756964987830> (Consultado el 8 de enero de 2021).

17.-Muik A, Wallisch AK, Sanger B y col. Neutralización del pseudovirus B.1.1.7 del linaje SARS-CoV-2 mediante sueros humanos inducidos por la vacuna BNT162b2. **Ciencia** 2021.

18.-Wu K, Werner AP, Moliva JI y col. La vacuna mRNA-1273 induce anticuerpos neutralizantes contra mutantes de pico de variantes globales del SARS-CoV-2. INÉDITO. <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2021.01.25.427948v1.full.pdf> (Consultado el 25 de enero de 2021).

19.-https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/949639/Technical_Briefing_VOC202012-2_Briefing_2_FINAL.pdf (Consultado el 6 de enero de 2021).

20.-Emary KRW, Golubchik T, Aley PK y col. Eficacia de la vacuna ChAdOx1 nCoV-19 (AZ D1222) contra el SARS-CoV-2 VOC 202012/01 (B.1.1.7). INÉDITO. https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3779160 (Consultado el 5 de febrero de 2021).

21.-Organización Mundial de la Salud. Variantes del SARS-CoV-2. <https://www.who.int/csr/don/31-december-2020-sars-cov2-variants/en/> (Consultado el 6 de enero de 2021).

22.- Greaney AJ, Loes AN, Crawford KH, et al. Mapeo completo de mutaciones en el dominio de unión al receptor de SARS-CoV-2 que afectan el reconocimiento por anticuerpos policlonales de suero humano. INÉDITO. <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.12.31.425021v1.full.pdf> (Consultado el 19 de enero de 2021).

23.- Viroológico. Caracterización genómica de un linaje emergente SARS-CoV-2 en Manaus: hallazgos preliminares. <https://virological.org/t/genomic-characterisation-of-an-emergent-sars-cov-2-lineage-in-manaus-preliminary-findings/586> (Consultado el 19 de enero de 2021).

24.- Meyerowitz EA, Richterman A, Gandhi RT, Sax PE. Transmisión del SARS-CoV-2: una revisión de los factores virales, del huésped y ambientales. **Ann Intern Med 2020.**

25.- Morawska L, Milton DK. Es hora de abordar la transmisión aérea de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19). **Clin Infect Dis 2020; 71: 2311.**

26.- Organización Mundial de la Salud. Transmisión de SARS-CoV-2: Implicaciones para las precauciones de prevención de infecciones. <https://www.who.int/publications/i/item/modes-of-transmission-of-virus-causing-covid-19-implications-for-ipc-precaution-recommendations> (Consultado el 10 de julio de 2020).

27.- Klompas M, Baker MA, Rhee C. Transmisión aérea del SARS-CoV-2: Consideraciones teóricas y evidencia disponible. **JAMA 2020.**

28.- Chagla Z, Hota S, Khan S, et al. Transmisión aérea de COVID-19. **Clin Infect Dis 2020.**

29.- Lu J, Gu J, Li K y col. Brote de COVID-19 asociado con aire acondicionado en restaurante, Guangzhou, China, 2020. **Emerg Infect Dis 2020; 26: 1628.**

30.- Hamner L, Dubbel P, Capron I y col. Alta tasa de ataque de SARS-CoV-2 después de la exposición en una práctica de coro - Condado de Skagit, Washington, marzo de 2020. **MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2020; 69: 606.**

- 31.- **Shen Y, Li C, Dong H y col.** Investigación comunitaria de un brote de transmisión del SARS-CoV-2 entre los pasajeros de autobuses en el este de China. **JAMA Intern Med 2020.**
- 32.- **Bahl P, Doolan C, de Silva C, et al.** ¿Precauciones contra el aire o las gotitas para los trabajadores de la salud que tratan el COVID-19? **J Infect Dis 2020.**
- 33.-**Bourouiba L.** Nubes de gas turbulento y emisiones de patógenos respiratorios: posibles implicaciones para reducir la transmisión de COVID-19. **JAMA 2020; 323: 1837.**
- 34.-**Ong SWX, Tan YK, Chia PY, et al.** Contaminación del aire, el medio ambiente de la superficie y el equipo de protección personal por el síndrome respiratorio agudo severo Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) de un paciente sintomático. **JAMA 2020; 323: 1610.**
- 35.- **Guo ZD, Wang ZY, Zhang SF y col.** Distribución de aerosol y superficie del síndrome respiratorio agudo severo Coronavirus 2 en salas de hospital, Wuhan, China, 2020. **Emerg Infect Dis 2020; 26: 1583.**
- 36.- **Liu Y, Ning Z, Chen Y col.** Análisis aerodinámico de SARS-CoV-2 en dos hospitales de Wuhan. **Naturaleza 2020; 582: 557.**
- 37.- **Zhou J, Otter JA, Price JR, et al.** Investigando la contaminación de la superficie y el aire por SARS-CoV-2 en un entorno de atención médica aguda durante el pico de la pandemia de COVID-19 en Londres. **Clin Infect Dis 2020.**
- 38.- **Santarpia JL, Rivera DN, Herrera VL, et al.** Se observó contaminación por aerosoles y superficies de SARS-CoV-2 en los cuidados de cuarentena y aislamiento. **Sci Rep 2020; 10: 12732.**
- 39.- **AABB.** Recursos de coronavirus de AABB. <http://www.aabb.org/advocacy/regulatorygovernment/Pages/AABB-Coronavirus-Resources.aspx> (Consultado el 21 de abril de 2020).
- 40.- **Zou L, Ruan F, Huang M, et al.** Carga viral del SARS-CoV-2 en muestras respiratorias superiores de pacientes infectados. **N Engl J Med 2020; 382: 1177.**
- 41.- **Para KK, Tsang OT, Leung WS, et al.** Perfiles temporales de carga viral en muestras de saliva orofaríngea posterior y respuestas de anticuerpos séricos durante la infección por SARS-CoV-2: un estudio de cohorte observacional. **Lancet Infect Dis 2020; 20: 565.**
- 42.- **Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, et al.** Valoración virológica de pacientes hospitalizados con COVID-2019. **Naturaleza 2020; 581: 465.**

43.- He X, Lau EHY, Wu P, et al. Dinámica temporal en la diseminación viral y transmisibilidad de COVID-19. **Nat Med 2020; 26: 672.**

44.- Equipo de Investigación COVID-19. Características clínicas y virológicas de los primeros 12 pacientes con enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) en Estados Unidos. **Nat Med 2020; 26: 861.**

45.- Kenneth McIntosh, MD. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Clinical features. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Clinical features - **UpToDate** (csinet.es).

46.- Reina J. El SARS-CoV-2, una nueva zoonosis pandémica que amenaza al mundo. <https://doi.org/10.1016/j.vacun.2020.03.001>.

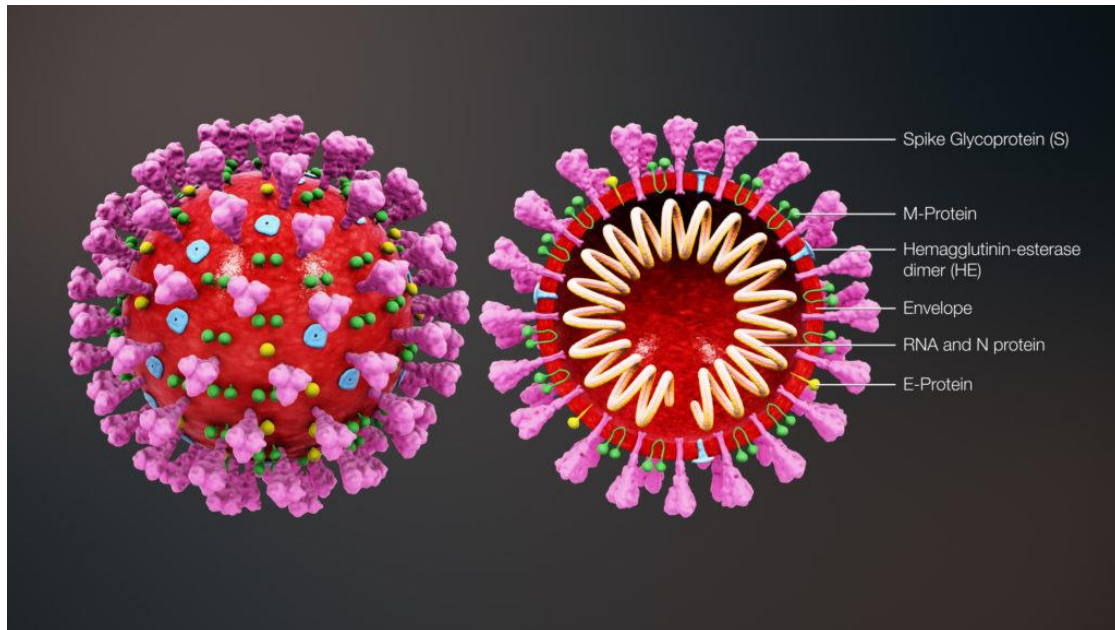
47.- Una visión Global de la Pandemia Covid.19: Qué sabemos y qué estamos investigando desde el CSIC. Informe elaborado desde la Plataforma Temática Interdisciplinaria Salud Global/Global Health del CSIC. Ministerio de Ciencia e Innovación. Gobierno de España. 2021.

48.- Información científica-técnica. Enfermedad por coronavirus, COVID-19 Actualización, 15 de enero 2021. Ministerio de Sanidad. 2021.

49.- Kathryn M Edwards, MD Walter A Orenstein, MD, Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Vaccines to prevent SARS-CoV-2 infection - **UpToDate** (csinet.es).

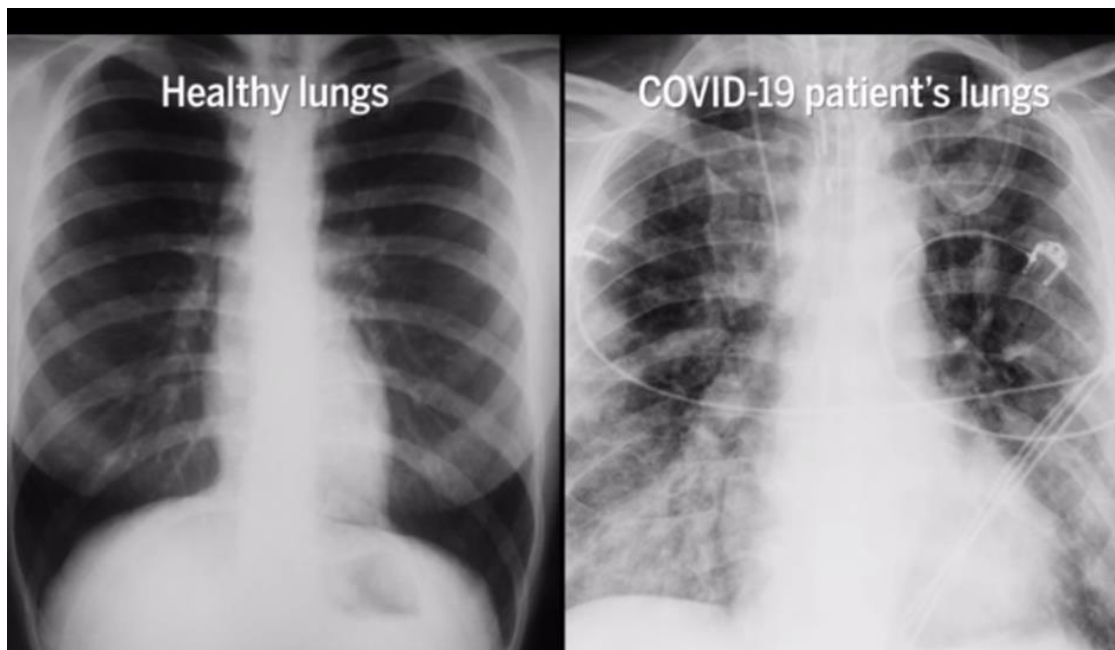
50.- Berghezan Suárez A y Suárez Rodríguez MA. Tratamientos potenciales para Covid-19. (Infección por SARS-CoV-2). **Grupo de Patología Infecciosa de la Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria.** Mayo 2020. Disponible en: <https://www.aepap.org/grupos/grupo-de-patologia-infecciosa/documentos-del-gpi>.

8.-ANEXOS



Anexo 1. Estructura molecular del SARS-CoV-2.

Fuente: [Coronavirus SARS-CoV-2. Estructura y mecanismo de acción. \(cobcm.net\)](http://cobcm.net)



Anexo 2. Radiografía de tórax normal y patológica COVID-19

Fuente: [Describen cómo el coronavirus SARS-CoV-2 afecta los órganos del cuerpo – La ciencia en el mundo \(unam.mx\)](http://unam.mx)