

CAPÍTULO 18

SARS-CoV-2, MANEJO DIAGNÓSTICO- TERAPEÚTICO

Campoverde M., Altamirano L., Ulloa A, Arcentales M, Torres Criollo L.

Manuel Alfredo Campoverde Cisneros 0000-0003-1816-3257 

Coordinador Zonal 6 del Instituto Nacional de Investigación en Salud Pública-INSPI-LIP Dr.
Leopoldo Izquieta Pérez.

Docente, carrera de Medicina y Laboratorio Clínico, Facultad de Ciencias Medicas, Universidad de
Cuenca.

mcampoverde@inspi.gob.ec

Luisa Cecilia Altamirano Cordero 0000-0001-5690-6440 

Docente Titular, de la Carrera de Medicina, Universidad Católica de Cuenca, Sede Azogues.

lcaltamiranoc@ucacue.edu.ec

Adriana Fernanda Ulloa Castro 0000-0001-7907-6531 

Docente Titular, de la Carrera de Medicina, Universidad Católica de Cuenca, Sede Azogues.

afulloac@ucacue.edu.ec

Mauro Javier Arcentales Cayamcela 0000-0002-5409-7261 

Laboratorio de Diagnóstico Molecular de Alta Especialidad BIONCOGEN

rayson1285@gmail.com

Larry Miguel Torres Criollo 0000-0002-5321-7516 

Docente, de la Carrera de Medicina, Universidad Católica de Cuenca, Sede Azogues.

larry.torres@ucacue.edu.ec

I. INTRODUCCIÓN

La Organización Mundial de la Salud (OMS) a finales de diciembre de 2019 reportó la presencia de un nuevo tipo de corona virus en Wuhan China. El Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS-CoV-2), de etiología viral. Este virus de naturaleza ARN con alto potencial de transmisión de persona a persona que rápidamente se propagó por el mundo hasta ser declarado pandemia (1)

El SARS-CoV-2 invade las células del huésped para posteriormente replicarse, este proceso hace que la carga viral se incremente y se refleje en la sintomatología por la activación del sistema inmunitario .(2)

Según múltiples investigaciones demuestran que existen determinados factores de riesgo y además de la influencia de la estructura del genoma SARS-CoV-2 se relaciona directamente con la mortalidad y recuperación del paciente. El uso de nuevas tecnologías, métodos de prevención y desarrollo de vacunas ha permitido obtener resultados eficaces en el diagnóstico, pronóstico y tratamiento de los pacientes. (3)

Epidemiología

A la fecha de Julio 2021 la OMS según el informe semanal el número de nuevos casos supero los 3.4 millones y la incidencia a nivel mundial se incrementó a 490 000 casos diarios, otros datos de importancia son los casos notificados que superan los 190 millones y el número de muertes de 4 millones a nivel mundial.(4)

En el Ecuador, el Instituto de Microbiología de la Universidad San Francisco de Quito (USFQ) ha informado el 26 de marzo 2021 la presencia de la variante británica B.1.1.7, la procedencia de las variantes en la mayoría son de Estados Unidos, Irlanda del Norte e India.(5)

En los últimos meses se ha detectado la variante delta circulante en aproximadamente 104 países, en el Ecuador los primeros casos son identificados por exámenes de genotipificación el 15 de julio de 2021 en la ciudad de Machala y posterior en Guayaquil. Existe la hipótesis que esta variante estaba presente entre los meses de abril y mayo, lo que justificaría el incremento de mortalidad por COVID 19 en un 280% en comparación al resto de provincias del 60-120%. (6)

Etiología y factores de riesgo

Existen dos escenarios de donde se originó en COVID 19:

- En el primer escenario, el virus mediante selección natural evoluciono a la forma patógena en un huésped no humano (murciélagos,) y después se transmitió al humano, no existe casos documentados de transmisión directa murciélago–persona esto sugiere que pudo existir un huésped intermedio (tortugas o serpientes).
- En el segundo escenario, una forma no patógena del virus había sido transmitida del huésped no humano (pangolines y armadillos) a los humanos, y luego evoluciono a una forma patógena. (3)

Genómica, filogenia y taxonomía.

El SARS-CoV-2 es un virus de ARN, de tipo beta-coronavirus de 25-32 kb con carga eléctrica positiva, monocatenaria, con 6 puntos de lectura funcionales (ORF) en dirección 5'-3', replicasa (ORF1a/ORF1b), pico (S), envoltura (E) membrana y nucleocápside.

Los análisis del genoma del SARS-CoV-2 tienen el 88% de coincidencia con las secuencias bat-SL-CoVZC45 y bat-SL-CoVZXC21 y 96,2 % similar al murciélago CoV RaTG13. Las investigaciones de genes que codifican proteínas del SARS-CoV-2 tienen similitud en 79.5% con el SARS-CoV y 51% con el MERS-CoV (Figura 1). (7)

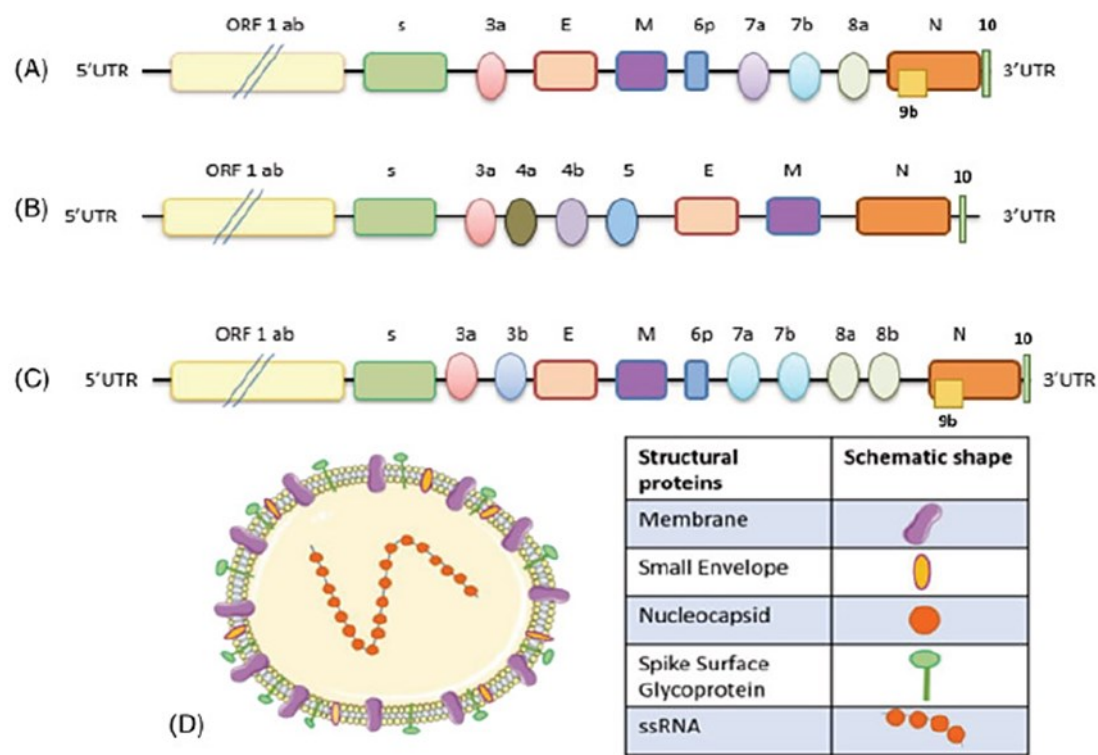


Figura 1. Estructura genómica de los coronavirus. A) COVID-19, B) MERS-CoV, C) SARS-CoV, la envoltura de la corona virus presenta glicoproteínas que le dan la apariencia de corona.

El reino *Riboviria* se creó en el año 2017. Este superreino está estructurado de: un phylum, dos subphyla, 6 clases 10 ordenes, 7 subordenes, 89 familias, 36 subfamilias 387 géneros, 59 subgeneros y 2202 especies. El orden *Nidovirales* contiene 7 subordenes, entre ellos *Cordinovirineae*, con una sola familia la *Coronaviridae* y dos subfamilias de las cuales *Orthocoronavirinae* contiene los géneros *Alphacoronavirus*, *Betacoronavirus*, *Gammacoronavirus* y *Deltacoronavirus*. El género *Betacoronavirus* posee 5 subgeneros (Figura 2); los virus SARS-CoV y SARS-CoV2 pertenecen a la especie *Severe acute respiratory síndrome related corona virus* del subgénero *Sarbecovirus*. (8)

Category	Coronaviruses	Humans	Divergence
Realm	<i>Riboviria</i>		●
Order	<i>Nidovirales</i>	Primates	●
Suborder	<i>Cornidovirineae</i>		●
Family	<i>Coronaviridae</i>	Hominidae	●
Subfamily	<i>Orthocoronavirinae</i>	Homininae	●
Genus	<i>Betacoronavirus</i>	<i>Homo</i>	●
Subgenus	<i>Sarbecovirus</i>		●
Species	<i>Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus</i>	<i>Homo sapiens</i>	●
Individuum	SARS-CoVUrbani, SARS-CoVGZ-02, Bat SARS CoVRf1/2004, Civet SARS CoVSZ3/2003, SARS-CoVPC4-227, SARSr-CoVBtKY72, SARS-CoV-2 Wuhan-Hu-1, SARSr-CoVRatG13, and so on.	Dmitri Ivanovsky, Martinus Beijerinck, Friedrich Loeffler, Barbara McClintock, Marie Curie, Albert Einstein, Rosalind Franklin, Hideki Yukawa, and so on.	•

Figura 2. Descripción de la taxonomía de coronavirus por categoría, reino, orden, suborden, familia, subfamilia, genero, subgénero, especie.

Los coronavirus que se han identificado en los murciélagos y recientemente en los pangolines, aunque están relacionados filogenéticamente, el SARS-CoV 2 es diferente de todos los coronavirus de murciélagos y pangolines de esta especie (Figura 3). (9)

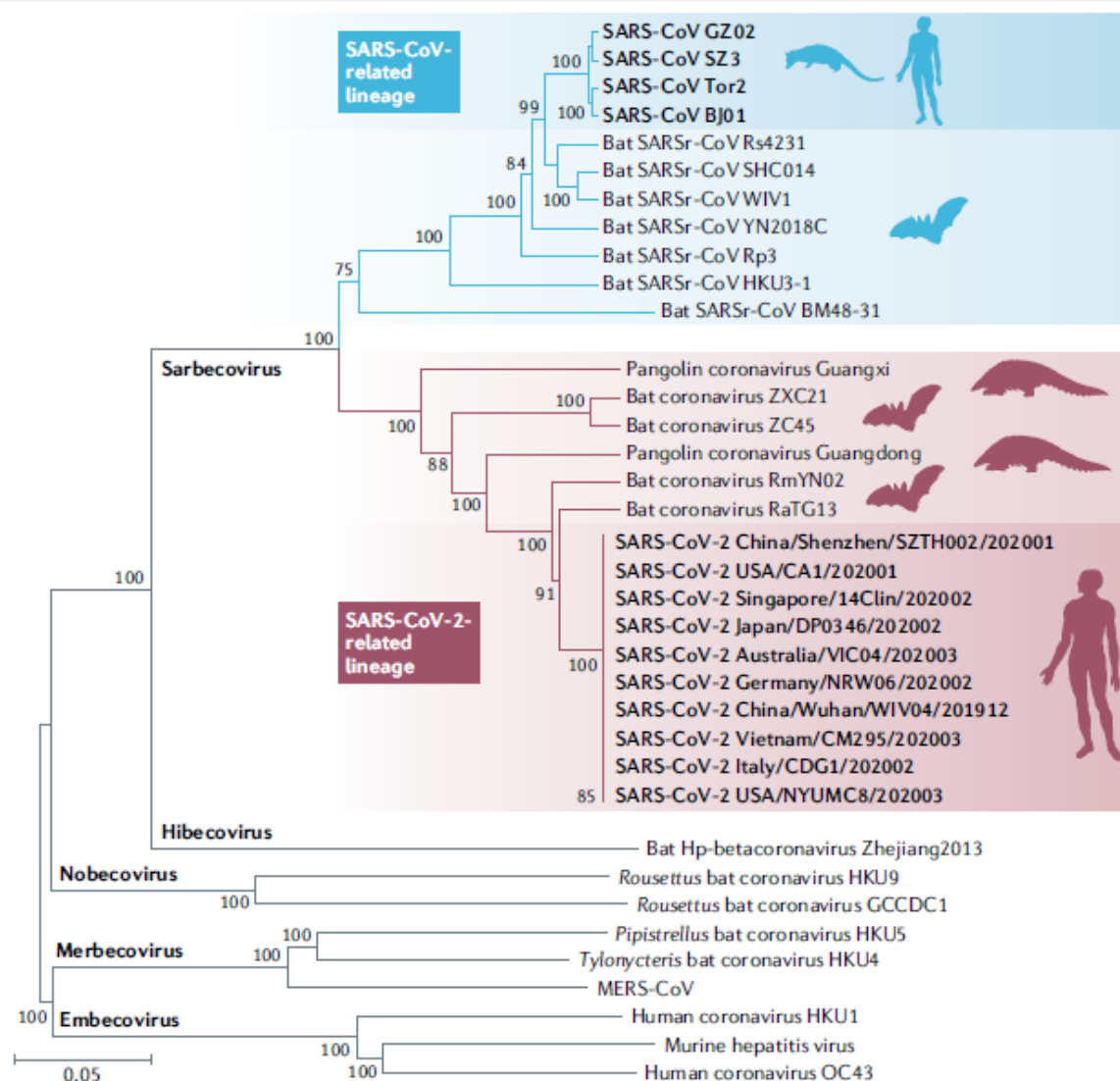


Figura 3. Árbol filogenético de SARS-CoV, SARS-CoV2, MERS-CoV y otros betacoronavirus.

En la tabla 1 se resume las múltiples variantes de SARS-CoV2 que tienen ciertas características diferenciales a las cepas ancestrales, razón por la cual se han considerado variantes de preocupación (COV) por presentar mayor potencial de transmisión o virulencia, menor capacidad de neutralización por los anticuerpos posterior a la infección natural o vacunación, capacidad de evadir la detección, y menor eficacia terapéutica o de vacunación; las variantes de interés (CIV) son cepas con mutaciones genéticas que favorecen la transmisión, pronóstico de la enfermedad, respuestas inmunológicas, diagnósticas y terapéuticas, además de contagios comunitarios significativos.(10) (11)

Variantes preocupantes del SARS-CoV-2 (COV)

WHO label	Pango lineages	GISAID clade	Nextstrain clade	Additional amino Acid changes monitored	Genetic mutation	Earliest documented samples	Date of designation
Alpha	B.1.1.7	GRY	20I (V1)	+S:484K +S:452R	B.1.1.7 (delección Δ69-70, delección Δ144, N501Y, A570D, P681H, T716I, S982A, D1118H)	United Kingdom, Sep-2020	18-Dec-2020
Beta	B.1.351 B.1.351.2 B.1.351.3	GH/501Y.V2	20H (V2)	+S:L18F	B.1.351 (L18F, D80A, D215G, R246I, K417N, E484K, N501Y, D614G y A701V)	South Africa, May-2020	18-Dec-2020
Gamma	P.1 P.1.1 P.1.2	GR/501Y.V3	20J (V3)	+S:681H	B.1.1.28 diez mutaciones (L18F, T20N, P26S, D138Y, R190S, H655Y, T1027I V1176, K417T, E484K y N501Y)	Brazil, Nov-2020	11-Jan-2021
Delta	B.1.617.2 AY.1 AY.2 AY.3	G/478K.V1	21A	+S:417N	B.1.617.2 diez mutaciones (T19R, (G142D *), 156del, 157del, R158G, L452R, T478K, D614G, P681R, D950N)	India, Oct-2020	VOI: 4-Apr-2021 VOC: 11-May-2021

Variantes de interés del SARS-CoV-2 (VOI)

WHO label	Pango lineages	GISAID clade	Nextstrain clade	Genetic mutation	Earliest documented samples	Date of designation
Eta	B.1.525	G/484K.V3	21D	Eta (B.1.525) e Iota (B.1.526) (B.1.525: A67V, Δ69 / 70, Δ144, E484K, D614G, Q677H, F888L; B.1.526: (L5F *), T95I, D253G, (S477N *), (E484K *), D614G, (A701V *))	Multiple countries, Dec-2020	17-Mar-2021
Iota	B.1.526	GH/253G.V1	21F		United States of America, Nov-2020	24-Mar-2021
Kappa	B.1.617.1	G/452R.V3	21B	Kappa (B.1.617.1) : ((T95I), G142D, E154K, L452R, E484Q, D614G, P681R y Q1071H)	India, Oct-2020	4-Apr-2021
Lambda	C.37	GR/452Q.V1	21G	OMS la designó como VOI en junio de 2021	Peru, Dec-2020	14-Jun-2021

Theta	P.3	deleción 141-143 E484K; N501Y; y P681H	Filipinas, Japón , Feb- 2021	
Épsilon	B.1.427 B.1.429	B.1.427: L452R, D614G; B.1.429: S13I, W152C, L452R, D614G	United States of America, Jun-2020	1- Sep-2020
Zeta	P.2	L18F; T20N; P26S; F157L; E484K; D614G; S929I y V1176F	Brazil-Apr-2020	

Tabla 1. Variantes preocupantes (COV) y Variantes de interés (VOI) del SARS-CoV-2. (Tomado de Cascella M, Rajnik M, Aleem A, Dulebohn SC, & Di Napoli R. Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19). StatPearls ,OMS Tracking SARS-CoV-2-variants 2021)

Según diversas investigaciones publicadas, existen determinados factores de riesgo que incrementan la probabilidad de contagio y mortalidad por SARS-CoV2 en la población; la edad promedio fue de 56 años (rango 55-65), el sexo masculino tiene mayor predominancia en relación al femenino debido a las elevadas concentraciones de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), el promedio de aparición de la enfermedad de 8 días (rango 5-13 días), también se incluye el tabaquismo, hipertensión, diabetes, enfermedades cardiovasculares, enfermedades crónicas y enfermedades inmunológicas.(1)

Fisiopatología

Las tres principales puestas de entrada del virus so el ojo, cavidad nasal y oral, al ingresa por las vías aéreas superiores, desde este punto puede seguir dos rutas, la primera hacia los pulmones a través del árbol traqueo-bronquial donde infecta el epitelio ciliado e inicia la replicación y migración a los neumocitos o la otra vía la gástrica. El receptor del coronavirus es la ECA2, aunque también se une a dos lecitinas de tipo C expresadas en las células dendríticas la DC-SING y LSING y el receptor DPP4, también se encuentran en otros tipos celulares, como las células epiteliales bronquiales no ciliadas, en otras células epiteliales de las vías respiratorias altas, epitelio alveolar y células endoteliales del sistema vascular.

Existen receptores ECA2 en otros órganos que incluye riñones, corazón, hígado, sistema nervioso central. El receptor DPP4 se encuentra en las células epiteliales del riñón, intestino delgado, hígado, páncreas y próstata, así como en los leucocitos activados. Durante la fase aguda de la enfermedad se producen y liberan citoquinas y quimiocinas responsables del efecto patogénico: IL1B, IL1RA, IL2, IL4, IL5, IL6, IL7, IL8, IL9, IL10, IL12p70, IL13, IL15, IL17A, Eotaxin, FGF2 básico, GCSF, GMCSF, IFN γ , IP10, MCP1, MIP1A, MIP1B, PDGFB, RANTES, TNFa y VEGFA.

Las producciones de todos estos productos químicos inician el síndrome tormenta de citoquinas que son responsables de la respuesta inflamatoria pulmonar; pero también del proceso inflamatorio endotelial. En el primer escenario inicialmente es responsable del cuadro de neumonía viral que luego se complicara al transcurrir los días con una sobreinfección bacteriana lo que hace que se incremente el riesgo de gravedad del paciente. En el segundo escenario afecta la microvasculatura con inflamación endotelial (endotelitis), liberación de más citocinas inflamatorias, producción de fibrina a partir de fibrinógeno (figura 4), este nuevo hallazgo sugiere que puede la coagulación desempeña un papel

importante en el desenlace de la enfermedad.(12) (13)

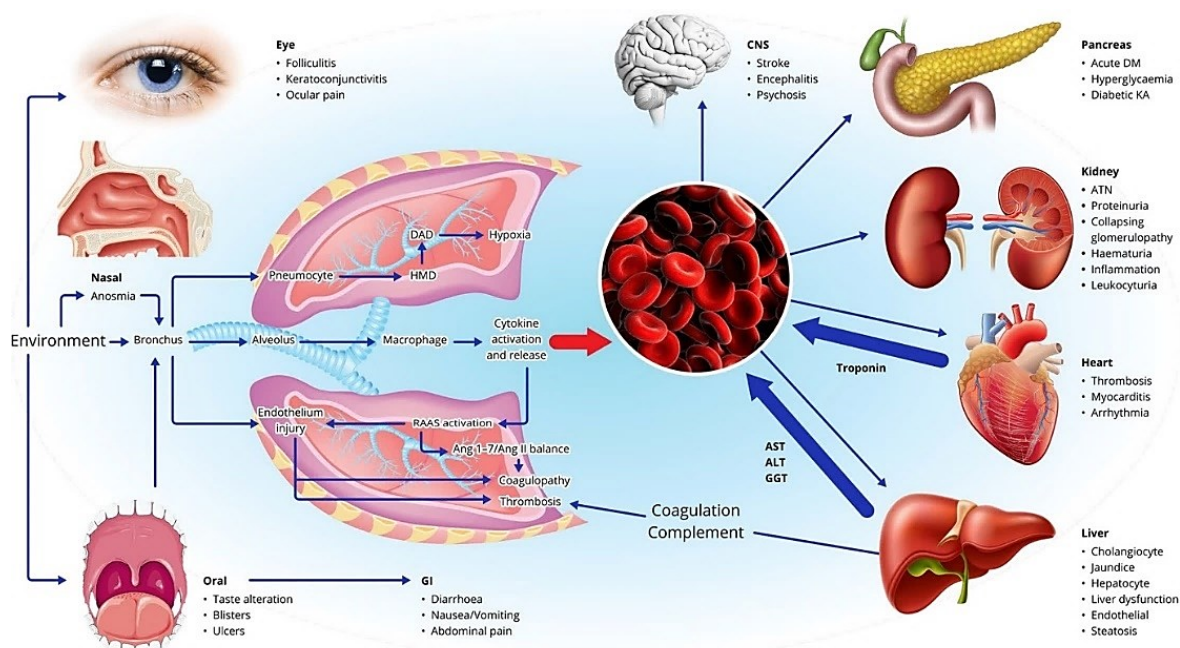


Figura 4. Esquema simplificado de las vías de entrada del COVID-19 y patogenia.

Anatomía patológica

Las alteraciones evidenciadas histopatológicamente son demostrables en tejidos pulmonares evidenciando daño alveolar difuso bilateral, formación de membranas hialinas, descamación de neumocitos y depósitos de fibrina en los pulmones de pacientes con COVID -19 grave. También se presenta inflamación exudativa en algunos casos. En análisis inmunohistoquímico demostró la presencia de antígenos del SARS-CoV-2 en la vía aérea superior, el epitelio bronquiolar y el epitelio de las glándulas submucosas, así como de los neumocitos tipo I y tipo II, macrófagos alveolares y membranas hialinas en los pulmones.(14) (15)

II. PRESENTACIÓN CLÍNICA

La enfermedad de COVID 19 producida por el coronavirus SARS-CoV-2 cuya manifestación más grave es la neumonía, considerándose a la embolia pulmonar como una de las complicaciones más frecuentes. (16)

Los síntomas típicos de la enfermedad por COVID-19 son fiebre, tos seca, y fatiga en los casos más graves disnea (reducción de la saturación del oxígeno). Entre un 30 y 90% de los pacientes presentan fiebre, malestar, mialgias y cefalea que son los síntomas que se presentan más comúnmente, son también frecuentes la disfagia, la rinorrea y la conjuntivitis. Se han reportado también síntomas digestivos tales como náuseas, vómito y deposiciones

diarreicas incluso antes de que aparezcan los síntomas del tracto respiratorio inferior al igual que las alteraciones del gusto y del olfato. Hasta el 40% la enfermedad podría ser asintomática. (16,17,18)

Muchas infecciones en niños y adultos jóvenes son asintomáticas, mientras que las personas mayores o personas con comorbilidad tienen mayor riesgo e incluso la muerte. el periodo promedio de incubación varía entre 4 a 6 días , la enfermedad generalmente se desarrolla 8 días después del inicio de los síntomas, más del 95% a los 12 días, ya han desarrollado los síntomas; y, la enfermedad crítica y muerte ocurre en promedio a los 16 días (Figura 5).(17)

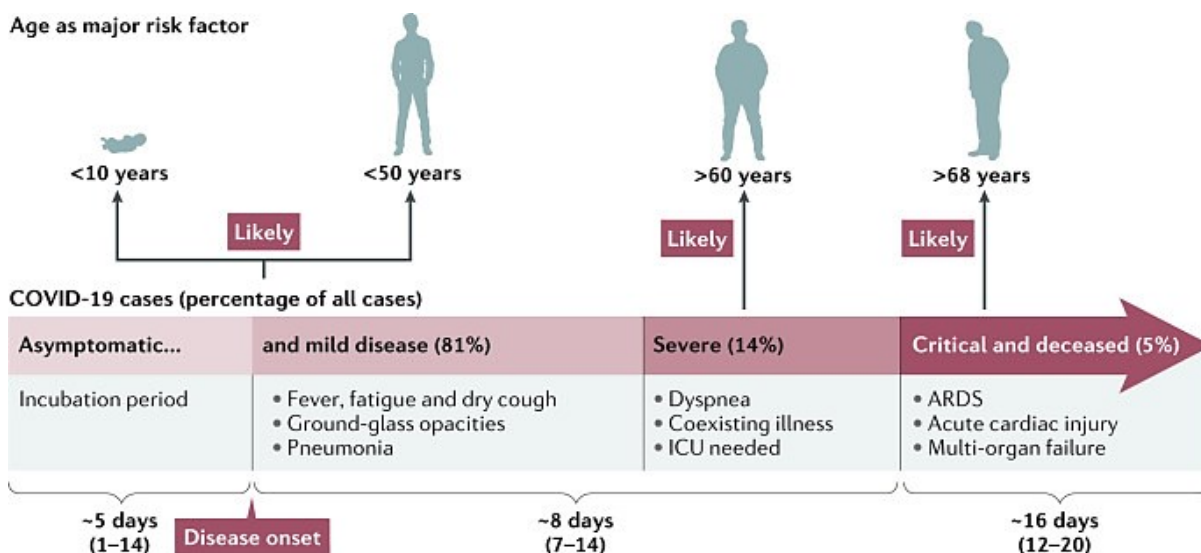


Figura 5. Características clínicas del COVID-19.

La enfermedad en niños, sobre todo en menores de 10 años, puede cursar con síntomas similares, si bien más leves que en los adultos y la mortalidad es rara. En pacientes hospitalizados se ha observado sobre todo neumonía bilateral con opacidades en vidrio esmerilado, la recuperación en los casos leves se produce a las dos semanas y en los casos graves la aparición de hipoxemia es a la semana (18).

Los pacientes infectados pueden estar asintomáticos o presentar una gran variedad de síntomas de leves a muy graves, hasta el 80% de los casos por COVID-19 la enfermedad es leve, un 15% pueden presentar síntomas graves y requerir hospitalización y hasta un 5% debido a la gravedad de los síntomas deben ser tratados en unidad de cuidados intensivos (19)

A diferencia de la población adulta, el número de pacientes pediátricos con infección

de SARS-CoV-2 es del 2%, presentan enfermedad leve en un 81%, progresar a enfermedad grave 14% y el 5% presentar SDRA o insuficiencia respiratoria.(20)

Se han reportado también complicaciones pediátricas, como choque séptico, insuficiencia cardíaca, trastornos de la coagulación entre otras, que se puede asociar a que el SARS-CoV-2 tiene gran afinidad a la enzima convertidora de la angiotensina 2(ACE2) la cual actúa como receptor de entrada para invadir a la célula, los receptores ACE2 pueden encontrarse en varios órganos entre ellos los neumocitos tipo II, lo que explica su afección multisistémica.(20)

La mayoría de los reportes de casos de COVID-19 ocurre en adultos hasta un 98%, el resto ocurre en niños que puede cursar como un cuadro leve o incluso ser asintomática y de los que necesitan hospitalización se debe a dificultad respiratoria y neumonía. La sociedad Italiana de Pediatría se alarmó frente al incremento de casos atípicos enfermedad de Kawasaki en niños, en los cuales se pudo evidenciar infección por SARS-CoV2, casos similares se han reportado en Reino Unido y en otros estados de Norte América. (21).

La presencia de comorbilidades, como la hipertensión arterial sistémica, la diabetes mellitus y la enfermedad renal crónica constituye un factor de riesgo para los pacientes con COVID19, incrementan la mortalidad sobre todo en pacientes mayores de 60 años. (22, 23)

Tabla 1: Clasificación de la evolución de la enfermedad de COVID -19 según la AAP.

Infección asintomática	Pacientes clínicamente asintomáticos, signos radiológicos normales y PCR positiva para SARS-CoV-2
Infección leve	Pacientes con síntomas leves de vía respiratoria superior, presencia de fiebre, mialgias, tos, secreción nasal. Al examen físico se encuentra congestión faríngea, a la auscultación sin ruidos sobre agregados. Algunos pacientes pueden estar sin fiebre o presentar náusea, vómito, diarrea y dolor abdominal
Infección moderada	Presencia de signos y síntomas de neumonía, fiebre, tos que frecuentemente al inicio es seca, luego tos productiva; Raras veces presencia de disnea, sin hipoxemia, a la auscultación presencia de crepitantes; algunas veces no hay signos ni síntomas clínicos; pero, la tomografía computarizada indica lesiones pulmonares.
Infección grave	Desde el inicio el cuadro se presenta con fiebre, tos, en ocasiones síntomas gastrointestinales como vómito, diarrea El cuadro evoluciona alrededor de una semana con disnea cianosis central, la SpO2 es de 92% y datos de hipoxemia

Infección crítica	Todo el cuadro de enfermedad grave puede evolucionar rápidamente a SDRA y choque, encefalopatía, alteraciones miocárdicas, trastornos de la coagulación e injuria renal.
--------------------------	--

AAP = American Academy of Pediatrics; PCR = reacción en cadena de la polimerasa; SpO2 = saturación de oxígeno; SDRA = síndrome de dificultad respiratoria aguda.

Diagnóstico diferencial

Es importante comprender la epidemiología local y la presencia de infecciones en la localización donde se desarrolla el COVID-19 para que los diagnósticos del paciente se puedan realizar de forma precisa y apropiada.

Enfermedad infecciosa	Presentación clínica típica
COVID-1	Fiebre, tos, fatiga, anorexia, dificultad para respirar / disnea, mialgia. Otros: dolor de garganta, congestión nasal, dolor de cabeza, diarrea, náuseas, vómitos, anosmia, ageusia
Malaria	Fiebre, dolor de cabeza, escalofríos, fatiga. En malaria grave: sensorium alterado (malaria cerebral), acidosis metabólica, dificultad respiratoria, anemia
Dengue	Fiebre, cefalea, dolor retroorbitario, mialgias / artralgias, náuseas, vómitos, erupción cutánea, glándulas inflamadas. Grave: dolor abdominal intenso, vómitos persistentes, respiración rápida, encías sangrantes, fatiga, inquietud, sangre en el vómito
Chikungunya	Fiebre, dolor en las articulaciones, dolor muscular, dolor de cabeza, fatiga, erupción
Zika virus	Suele ser leve: fiebre, erupción cutánea, conjuntivitis, dolores musculares y articulares, dolor de cabeza y malestar general.
Influenza	Fiebre, tos, dolor de cabeza, dolores musculares y articulares, malestar severo, dolor de garganta, congestión nasal
Meningitis (bacterial)	Fiebre, dolor de cabeza, rigidez del cuello, alteración de la conciencia, otros signos meníngeos
Sepsis	Fiebre (o baja temperatura), sensorium alterado, dificultad para respirar / respiración rápida, aumento de la frecuencia cardíaca, pulso débil, baja producción de orina, piel cianótica moteada, dolor y malestar corporal extremo.
Otro diagnóstico diferencial según corresponda (24), (25), (26), (27), (28), (29),(30)(31),(32)	

III. EXÁMENES COMPLEMENTARIOS

Parámetros sanguíneos

Entre las alteraciones del examen de sangre destacan la linfopenia presente en el 90% de los pacientes hospitalizados, siendo un hallazgo más común, en especial de los linfocitos T. También se describe el incremento de la proteína C reactiva, dímero D, LDH, creatina quinasa CPK, troponina I, pro calcitonina, creatinina, ferritina, transaminasas hepáticas (ALT y AST), tiempo de protombina (TP) con disminución en la albumina y plaquetas. (33) Proteínas Citoquinas, interleuquina (IL)-6, la IL-10 y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), pueden encontrarse elevados, dependiendo del estado inmune que presente el paciente; teniendo en cuenta que el mecanismo de defensa del paciente genera los anticuerpos para resolver la patología, al mismo tiempo que contribuye con la formación de una nueva respuesta inmune asociada, al no ser controlada de manera correcta (34-35)

Diagnóstico por imagen.

Cuando se enfrentan a un posible caso de COVID 19, los radiólogos deben analizar el historial de exposición, los hallazgos de la imagenología computalizada (TC) y hallazgos iniciales de la prueba de la RT-PCR, las imágenes de tórax desempeñan un papel importante en la detección de lesiones en el parénquima pulmonar; los resultados de la TC de tórax y la RT-PCR deben ser considerados métodos de verificación para el diagnóstico en pacientes con diagnóstico presuntivo de COVID-19, en combinación con el historial de exposición, resultados de laboratorio y manifestaciones clínicas.

Las evidencias encontradas en COVID-19 son opacidades múltiples, bilaterales, posteriores y periféricas en vidrio esmerilado con o sin consolidación pulmonar y en casos graves sombras infiltrantes. En el análisis de autopsias mostro líquido y membranas hialinas en las paredes alveolares. Sin embargo, los pacientes generalmente presentan sombras irregulares, cambios pleurales, una línea curvilínea subpleural y signos de halo invertidos. (36) (37)

En la radiografía de tórax, puede observarse: Hilios pulmonares congestivos; infiltrados intersticios alveolares difusos condensativos, así mismo opacidades moteadas; presencia de broncograma aéreo. (38)



Radiografía de Torax (Tomado de: Torres-Criollo, L. M., Ramírez-Coronel, A. A., Alberto, S. E., & Vargas, M. I. C. (2020). *Clinical and paraclinical indicators of prognosis of COVID-19: Case Study. Investigacion Clinica (Venezuela)*, 61)

En el diagnostico por tomografía computarizada los hallazgos más comunes encontrados en pacientes con COVID-19:

Opacidades en forma “vidrio despulido” o “vidrio desmerilado”, refiriéndose en zonas de aumento en la atenuación con un aspecto brumoso sin la presencia de oscurecimiento de las estructuras subyacentes como vasos y bronquios (39).



Figura 1. Característica de las imágenes por RM mostrando opacidades en forma de vidrio despulido o esmerilado. (Tomado de: Kanne J. *Chest CT findings in 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infections from Wuhan, China: key points for the radiologist. Radiology. 2020; 295 (1): 16-17*)

Consolidación, presentando una zona de incremento en la atenuación con ocupación del espacio aéreo.



Figura 2. Consolidación con extensa zona alveolar (Tomado de: Kanne J. *Chest CT findings in 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infections from Wuhan, China: key points for the radiologist. Radiology. 2020; 295 (1): 16-17*)

Patrón en “empedrado”, distinguiéndose por el combinado de un débil engrosamiento de septos interlobulares en las áreas de vidrio despulido



Figura 3. Forma de empedrado por TC. (Tomado de: Kanne J. Chest CT findings in 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infections from Wuhan, China: key points for the radiologist. *Radiology*. 2020; 295 (1): 16-17)

Opacidades lineales, describiendo áreas de mayor densidad, normalmente periféricas, que presenta en engrosamiento intersticial (septos).



Figura 4. Opacidades lineales. (Tomado de: Kanne J. Chest CT findings in 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infections from Wuhan, China: key points for the radiologist. *Radiology*. 2020; 295 (1): 16-17)

Cavitación. Se observa espacio intraparenquimatosos con gas y de grosor parietal variable. Involucra una necrosis pulmonar con la eliminación del contenido a través de la vía traqueobronquial.

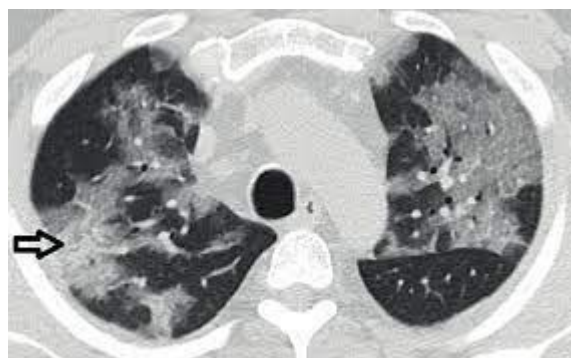


Figura 5. Cavitación. (Tomado de: Kanne J. Chest CT findings in 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infections from Wuhan, China: key points for the radiologist. Radiology. 2020; 295 (1): 16-17)

Derrame pleural. Es la sobreproducción de líquido (exudado o trasudado) a nivel del espacio pleural.

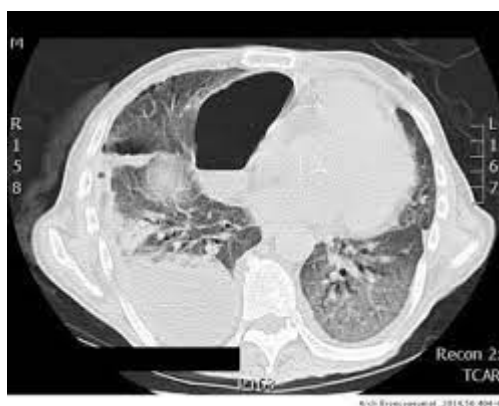


Figura 6. Derrame pleural por TC. (Tomado Kanne J. Chest CT findings in 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infections from Wuhan, China: key points for the radiologist. Radiology. 2020; 295 (1): 16-17)

Adenopatías. Cuando presenta el incremento en número y en dimensiones de ganglios linfáticos dispuestos en los distintos relevos del mediastino (39)

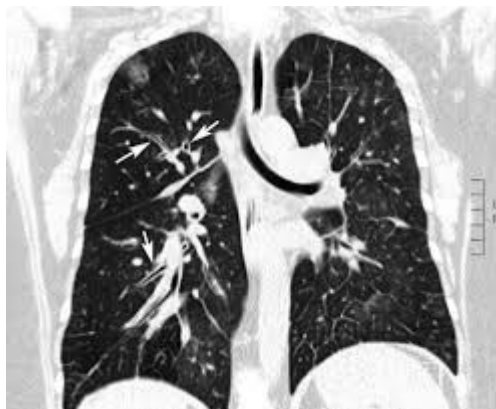


Figura 7: Adenopatías (Tomado de: Kanne J. Chest CT findings in 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infections from Wuhan, China: key points for the radiologist. Radiology. 2020; 295 (1): 16-17)



Figura 8. Se observa neumatocelos en base pulmonar derecha en paciente con neumonía por covid. (Tomado de [Radiología. 2021 January-February; 63\(1\): 74–88.](#))

IV. Diagnóstico molecular.

Detección del Ácido Nucleico.

La RT-qPCR cuantitativa (RT-PCR) es una técnica fiable y rápida para la detección de transcripciones de genes, con alta especificidad por lo que es considerada una prueba de oro para el diagnóstico final de COVID-19, la importancia del examen es el reconocimiento de regiones genéticas virales. (40,41)

Sin embargo la sensibilidad puede variar según la carga viral, estadio de la enfermedad y técnica de extracción del ARN; los falsos positivos se deben a contención cruzada de las muestras y errores en la manipulación de las muestras y reactivos, por el contrario pueden dar falsos negativos por errores en la recolección de la muestra, almacenamiento de reactivos, y procesamiento de la muestra. Investigaciones recomiendan la recolección de muestra de fosas nasales y la orofaringe para el ensayo de RT-PCR porque se obtiene mayor número de copias virales. (42)(43)

Logrando evidenciar que la presencia del virus por la técnica rRT-PCR es alta en casi todos los infectados al inicio o incluso antes de la manifestación de los síntomas, presentando el pico entre de tercer y quinto, mostrando un descenso de los valores de forma significativa, alrededor del décimo día, para presentar niveles bajos e incluso niveles indetectables en el día 21, observándose variabilidad en los diferentes pacientes (44)

La variable de RT-PCR identifica las regiones en los genes invariables, mediante

protocolos regidos por la OMS garantizando la sensibilidad y especificidad de la prueba para la detección del virus SARS-CoV-2. Esta técnica se basada en la extracción de ácidos nucleicos, para continuar con una retro transcripción de ARN a ADN, formando la cadena de estudio es decir de ADN complementario, para amplificar y detectar por niveles de fluorescencia ligados a fragmentos amplificados iguales al del antígeno. (45)

Para un resultado correcto de las muestras moleculares es muy imprescindible la óptima obtención de muestra, siendo aceptadas para RT-PCR para COVID - 19 son hisopados de secreciones de la parte superior de la garganta, por detrás de la nariz, en pacientes intubados se requiere de aspirados bronquioalveolares (46)

Los resultados son bastante confiables por la sensibilidad y especificidad de la prueba obteniendo valores positivos y negativos. Un resultado negativo no excluye de la presencia del virus, ante un primer resultado de PCR negativo y bajo sospecha clínica, se recomienda realizar un segundo examen pasada 24 horas ya que aumenta la sensibilidad diagnostica. (47)

Técnica basada en la ampliación isotérmica mediada por bucle (LAMP).

Es un método rápido de ampliación de ácidos nucleicos con alta sensibilidad y especificidad, que no requiere de reactivos o equipos costosos ni de personal altamente capacitado; utiliza el ADN polimerasa y de 4 a 6 cebadores diferentes que se unen a las distintas secuencias del genoma diana. Los resultados obtenidos en base a ensayos de LAMP para detectar ARN de coronavirus en muestras de pacientes, demuestran que de 1 a 10 copias de la plantilla de ARN viral por reacción son suficiente para la detección exitosa, además es 100 veces más sensible que los métodos convencionales de RT-PCR. (48) (49)

Técnica basada en microarray.

Es un método rápido y de alto rendimiento para el ensayo COVID-19. El ADN complementario (ADNc) se produce mediante moldes de ARN de coronavirus y luego es etiquetado por el proceso de la transcripción inversa con sondas particulares; el ADNc marcado se hibridan con las sondas del microarray, los ADN libres se eliminan mediante lavado y finalmente las sondas identifican el ARN del COVID -19, adicionalmente se puede analizar una amplia gama de polimorfismos de los genes que codifican las proteínas de la espiga con gran precisión. (50) (51)

Diagnóstico inmunológico.

La detección de antígenos y las técnicas inmunológicas se pueden utilizar para un

diagnóstico rápido y rentable al mismo tiempo que proporcionan una alternativa a las técnicas moleculares. Estos métodos son simples de operar, pero tienen baja sensibilidad y especificidad. Esta prueba nos permite identificar en el suero del paciente si se formaron anticuerpos IgM e IgG en presencia del antígeno del virus, mediante muestras de suero, plasma o sangre total (52)

Las pruebas serológicas pueden ser específicas para un tipo de inmunoglobulina, pueden medir anticuerpos IgM e IgG; según el procedimiento y el dispositivo el procesamiento dura entre 1-2 horas. Los anticuerpos IgA e IgM tienen tasas positivas de 93% y 85.5% después de 3-6 días, además el 78% de los anticuerpos IgG positivos se detectaron durante 10-18 días. La eficiencia de detección mediante ELISA de IgM es mayor que la qPCR después de 5.5 días de aparición de los síntomas; posterior a los 5 días, la detección por ELISA de IgM es más eficaz que la qPCR (Figura 6). (53) (54)

El aumento máximo de anticuerpos se evidencia entre la tercera o cuarta semana después de la percepción sintomatológica. El incremento de los valores de anticuerpos ayudará a precisar el diagnóstico y diferenciar si la infección es reciente, aguda o pasada. El valor elevado de la IgM sugiere que el paciente se encuentra en estado de infección, es decir el virus está en replicación activa. El descenso de valores de IgM y el incremento de IgG nos indica que la carga viral está disminuyendo y el paciente está ya formando anticuerpos que le va a conferir memoria inmunológica. (55)

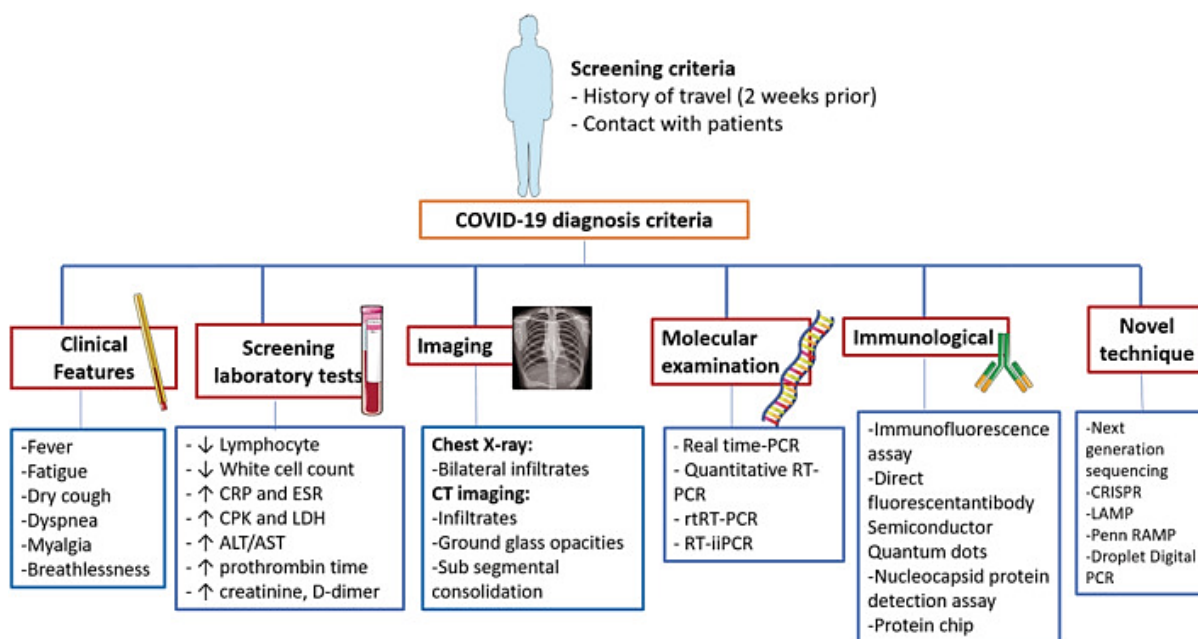


Figura 6. Protocolo de diagnóstico recomendado para COVID-19.

V. TRATAMIENTO

Oxigenoterapia:

Para el manejo de los pacientes con COVID moderado con necesidad de oxigenoterapia se recomienda las siguientes metas para la oxigenación(57):

SATURACIÓN PERIFÉRICA DE OXÍGENO (oximetría de pulso)

En la altura	A nivel del mar
Sin patología pulmonar mayor de 90%	Sin patología pulmonar: 94% -96% (PaO ₂ entre 80 a 100 mmHg)
Con patología pulmonar entre 84 a 88%	Con patología pulmonar: 88% - 92%

El paciente con COVID-19 puede precisar intubación endotraqueal, decidir el tiempo de actuación indicado es preciso en el manejo con ventilación mecánica, que va a depender de la saturación de oxígeno, gasometría arterial, hallazgos de imagen y evolución de paciente. El decubito prono es una estrategia adecuada en los casos de hipoxemia refractaria.

Remdesivir

Remdesivir es un análogo de los nucleósidos, tiene efectos inhibidores sobre los coronavirus patógenos coronavirus animales y humanos, incluido el coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo 2 (SARS-CoV-2) in vitro, e inhibe la multiplicación del coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio, el SARS-CoV-1 y el SARS-CoV-2 en modelos animales.

Los estudios de Beigel JH, et al, indicaron una recuperación más rápida con remdesivir versus placebo; así mismo las estimaciones de Kaplan- Meier indicación la tasa de mortalidad a los 14 días fueron del 7,1% con remdesivir y del 11,9% con placebo; y en el día 29 fueron del 11,4% y del 15,2% en los dos grupos. Los acontecimientos adversos graves, incluida la insuficiencia respiratoria grave, se produjeron con menos frecuencia en el grupo de remdesivir (24,6%) que en el grupo de placebo (31,6%) (58).

La efectividad de remdesivir fue mayor cuando se administró en las primeras fases de la enfermedad. Además, el beneficio en la recuperación persistió cuando se ajustó el uso de glucocorticoides, lo que sugiere que el beneficio de remdesivir puede ser aditivo al de la dexametasona (59)

Tocilizumab

El tocilizumab, un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante contra el receptor de IL-6. El anticuerpo monoclonal recombinante contra el receptor de IL-6 ha sido aprobado para su uso en pacientes con trastornos reumatológicos y el síndrome de liberación de citoquinas inducido por el receptor de antígenos chi- méricos. Publicaciones recientes han revelado los beneficios clínicos del tratamiento con tocilizumab en pacientes con COVID-19. Diversos estudios concluyen manifestando que el tratamiento con tocilizumab se asocia a un menor riesgo de mortalidad y de necesidad de ventilación mecánica en los pacientes con COVID-19. Tocilizumab puede tener una eficacia sustancial en la reducción de la mortalidad entre los pacientes con COVID-19, especialmente entre los casos críticos (60).

Corticoides

Diversos estudios aconsejan el uso de corticoides en los pacientes hospitalizados con COVID-19 hipóxico. Algunos estudios indican beneficio superior de la metilprednisolona en comparación con la dexametasona. (61)

Anticuerpos monoclonales

El beneficio clínico de los anticuerpos monoclonales se ha puesto en evidencia en el tratamiento de infecciones respiratorias agudas graves de etiología viral, en las que la administración temprana de plasma convaleciente o inmunoglobulina hiperinmune de pacientes que contienen títulos de anticuerpos significativos, ha reducido la carga viral, manifestaciones graves y mortalidad en enfermos. A pesar de los prometedores resultados y la escasa evidencia de eventos adversos graves debidos a este tipo de terapia, se necesita formular un número mayor de ensayos clínicos controlados que fortalezcan los resultados previos y determinen el tipo de metodología específica de transferencia de anticuerpos que se debe utilizar para controlar la replicación viral(62)

Profilaxis de la trombosis venosa profunda

La COVID-19 está causando trastorno de la coagulación, por lo que se recomienda la utilización de manera profiláctica de la enoxaparina, la cual se aplica según la presencia o no de factores mayores de trombosis, el aclaramiento de creatinina y el peso del paciente. Son factores de mayor riesgo trombótico en los pacientes con la COVID-19, las formas graves con las siguientes alteraciones: proteína C reactiva >150 mg/L, dímero D >1500 ng/mL, ferritina >1000 ng/mL, linfocitopenia $<800 \times 10^6/L$, IL-6 >40 pg/mL y dímero-D >3000 ng/ml. (63)

AGENTES TERAPÉUTICOS POTENCIALES PARA COVID-19 (64)		
Drogas/agentes	Nivel de evidencia	Mecanismos
Cerina proteasa TMPRSS2	Celular.	Se une a la proteína viral spike (S), lo que lleva al cebado de la proteína S por parte del huésped proteasa celular a través del receptor ACE2.
Antagonista del receptor de serotonina cinanserin.	Celular.	Inhibe la 3 proteasa similar a quimotripsina(similar a 3C)
Bloqueadores de la enzima convertidora de proteína S-angiotensina-2(ACE2)	Celular.	Bloquea la unión de la proteína S a ACE2.
Antipalúdico cloroquina.	Uso clínico.	Inhibe la fusión entre la envoltura viral y las membranas endosomales /lisosomales.
Inhibidores de la proteasa lopinavir/ritonavir (Inhibidores de la proteasa del VIH)	Uso clínico.	Posiblemente puede inhibir la proteasa del SARS-CoV-2
Antivírico ribavirina.	Celular.	Puede modular la inmunidad del huésped y / o causar una catástrofe de replicación del ARN.
Inhibidores de la proteasa nelfinavir.	Celular.	Un inhibidor postraduccional selectivo.
Profármaco análogo de nucleótidos remdesivir.	Uso celular y clínico.	Posible inhibidor de la replicación del ARN.
Arbidol molécula derivado de indol.	Celular.	Inhibe la fusión entre la envoltura viral y las membranas celulares.
Agente inmunosupresor ciclosporina A.	Celular.	Bloquea la replicación mediante la inhibición de la proteína nucleocápside.
Anticuerpo monoclonal CR3022	Uso celular y clínico.	Se une de forma potente al dominio de unión al receptor de la proteína S.
Fragmentos de la región variable de la cadena única del anticuerpo monoclonal, scFv,80R.	Celular.	Actúa contra el dominio S1 de la proteína S.
Anticuerpo monoclonal CR3014	Celular.	Neutralización viral.
Potencial inmunoterapéutico plasma de convalecencia.	Uso celular y clínico.	Neutralización viral.
Interferones INFα e INF-β	Celular.	Inducción de genes estimulados por interferón para suprimir la replicación

		viral.
Bloqueador de citosinas citosina IL-37	Celular.	Inhibe la inflamación, actuando sobre mTOR y aumentando la actividad de la adenosina monofosfato quinasa.
Bloqueador de citosinas Lianhuaqingwen.	Celular.	Anti inflamatorio, inhibe el receptor de IL-6.
Bloqueador de citosinas Anticuerpo contra el receptor de IL-6	Uso clínico.	Anti inflamatorio, inhibe el receptor de IL-6.

XI. COMPLICACIONES

Factores adicionales que pueden afectar el número de víctimas por COVID-19:

- Vacunas: desarrollo exitoso, disponibilidad, efectividad, seguridad, aceptación, cobertura de poblaciones de alto riesgo, impacto en la transmisión, duración de la protección,
- Desarrollo y uso de tratamientos.
- Medidas de salud pública e higiene personal.
- Interacción con otros problemas de salud emergentes: infecciones respiratorias por influenza o tuberculosis.
- Potencial de reinfección. (65)

XII. PRONÓSTICO

La información clínica y los análisis de laboratorio pueden ayudar a los médicos y a los responsables de la formulación de políticas a desarrollar estrategias de manejo para los pacientes con COVID-19, mientras que las investigaciones permiten desarrollar modelos de pronóstico multivariable que eventualmente podrían facilitar la toma de decisiones y mejorar la calidad de vida del paciente.(67)

Existen diferentes estudios que predicen riesgo de mortalidad: edad avanzada, comorbilidades (hipertensión arterial, diabetes mellitus), disnea, saturación baja de oxígeno, leucocitosis, linfopenia, aumento de Dímero D y ferritina, sepsis, alcalosis, hipercalcemia, insuficiencia renal aguda, aumento de lactato deshidrogenasa (LDH) y proteína C reactiva (PCR). Datos epidemiológicos predictores de mortalidad como los estudios de Fei Zhou: hipertensión arterial 30%, diabetes 19%, enfermedad coronaria 8%; edad avanzada, puntuación SOFA alta, dímero D superior a 1 µg / l (38)

Los datos actuales sitúan la tasa de mortalidad alrededor del 2%, pudiendo ser más baja si hubiera muchos casos asintomáticos o con síntomas muy leves que no se han diagnosticado. La tasa de mortalidad es menor que la del SARS (10%) y mayor que la de la influenza estacional (IE) (que se sitúa por debajo del 0,1%) (38)

XIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Umakanthan S, Sahu P, Ranade AV, Bukelo MM, Rao JS, Abrahao-Machado LF, et al. Origin, transmission, diagnosis and management of coronavirus disease 2019 (COVID-19). Postgrad Med J [Internet]. The Fellowship of Postgraduate Medicine; 2020 Dic [citado 2021 Jul 28]; 96(1142): 753-8. Disponible en: <https://pmj.bmj.com/content/96/1142/753>
2. Grant MC, Geoghegan L, Arbyn M, Mohammed Z, McGuinness L, Clarke EL, et al. The prevalence of symptoms in 24,410 adults infected by the novel coronavirus (SARS-CoV-2; COVID-19): A systematic review and meta-analysis of 148 studies from 9 countries. PLoS ONE [Internet]. 2020 Jun [citado 2021 Jul 28]; 15(6): e0234765. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7310678/>
3. Mujayanto R, & Indraswary R. Differential Diagnosis of COVID-19 Enanthema. Eur J Dent [Internet]. 2020 Dic [citado 2021 Jul 28]; 14(Suppl 1): S179-81. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7775208/>
4. Weekly epidemiological update on COVID-19 - 20 July 2021 [Internet]. [citado 2021 Ago 1]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---20-july-2021>
5. Ecuador reporta una de las tres variantes de preocupación de SARS-CoV-2 [Internet]. [citado 2021 May 12]. Disponible en: <https://www.edicionmedica.ec/secciones/salud-publica/ecuador-reporta-una-de-las-tres-variantes-de-preocupacion-de-sars-cov-2--97312>
6. Qué hacer ante una inminente transmisión comunitaria de la variante delta en Ecuador [Internet]. [citado 2021 Ago 1]. Disponible en: <https://www.edicionmedica.ec/secciones/profesionales/que-hacer-ante-una-inminente-transmision-comunitaria-de-la-variante-delta-en-ecuador-97794>
7. Lotfi M, Hamblin MR, & Rezaei N. COVID-19: Transmission, prevention, and potential therapeutic opportunities. Clin Chim Acta Int J Clin Chem [Internet]. 2020 Sep [citado 2021 Jul 28]; 508: 254-66. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7256510/>
8. Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, de Groot RJ, Drosten C, Gulyaeva AA, et al. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus : classifying 2019-

- nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol* [Internet]. 2020 Abr [citado 2021 Ago 1]; 5(4): 536-44. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41564-020-0695-z>
9. Ruiz-Bravo A, Jiménez-Valera M, Ruiz-Bravo A, & Jiménez-Valera M. SARS-CoV-2 y pandemia de síndrome respiratorio agudo (COVID-19). *Ars Pharm Internet* [Internet]. Universidad de Granada; 2020 Jun [citado 2021 Ago 1]; 61(2): 63-79. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S2340-98942020000200001&lng=es&nrm=iso&tlng=es
 10. Tracking SARS-CoV-2 variants [Internet]. [citado 2021 Jun 30]. Disponible en: <https://www.who.int/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants>
 11. Cascella M, Rajnik M, Aleem A, Dulebohn SC, & Di Napoli R. Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19). *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 [citado 2021 Jul 28]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776/>
 12. Abarca Rozas B, Vargas Urrea J, García Garzón J, Abarca Rozas B, Vargas Urrea J, & García Garzón J. Caracterización patogénica, clínica y diagnóstica de la pandemia por SARS-CoV-2. *Rev Chil Infectol* [Internet]. Sociedad Chilena de Infectología; 2020 Jun [citado 2021 Ago 15]; 37(3): 265-75. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0716-10182020000300265&lng=es&nrm=iso&tlng=es
 13. Cruz-Durán A, & Fernández-Garza NE. Fisiopatología de la COVID-19. *Lux Médica* [Internet]. 2021 May [citado 2021 Ago 15]; 16(47). Disponible en: <https://revistas.uaa.mx/index.php/luxmedica/article/view/3155>
 14. Sridhar S, & Nicholls J. Pathophysiology of infection with SARS-CoV-2—What is known and what remains a mystery. *Respirology* [Internet]. 2021 [citado 2021 Ago 15]; 26(7): 652-65. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/resp.14091>
 15. Bösmüller H, Matter M, Fend F, & Tzankov A. The pulmonary pathology of COVID-19. *Virchows Arch* [Internet]. 2021 [citado 2021 Ago 15]; 478(1): 137-50. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7892326/>
 16. Gil R, Bitar P, Deza C, Dreyse J, Florenzano M, Ibarra C, et al. Cuadro Clínico Del Covid

- Rev Médica Clínica Las Condes [Internet]. 2021;32(1):20–9. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.rmcl.2020.11.004>
17. Hu B, Guo H, Zhou P, & Shi Z-L. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol*. 2021 Mar; 19(3): 141-54.
 18. Cortés ME. Enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19). *Iatreia*. 2020;33(3):207–8.
 19. Barroso Peña Y, Avila Balmaseda Y, Rodríguez Bencomo D de J, Rodríguez Romero A. Características clínico epidemiológicas de la catarata. *Arch méd Camaguey*. 2010;14(3):0–0.
 20. Padilla Benítez T, Rojas AL, Munive Báez L, Monsiváis Orozco AC, Dionicio Avendaño AR, Corona Villalobos CA, et al. Manifestaciones clínicas de la COVID-19. *Rev Latinoam Infectología Pediátrica*. 2020;33(s1):10–32.
 21. Ulloa-Gutiérrez R, Ivankovich-Escoto G, Yamazaki-Nakashimada MA. Multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19 in children and adolescents: A call for diagnosis. *Rev Chil Infectol*. 2020;37(3):199–201.
 22. Salinas-Aguirre JE, Sánchez-García C, Rodríguez-Sánchez R, Rodríguez-Muñoz L, Díaz-Castaño A, Bernal-Gómez R. Características clínicas y comorbilidades asociadas a mortalidad en pacientes con COVID-19 en Coahuila (México). *Rev Clínica Española*. 2021 Jan;(December):19–21.
 23. Martos Pérez F, Luque del Pino J, Jiménez García N, Mora Ruiz E, Asencio Méndez C, García Jiménez JM, et al. Comorbilidad y factores pronósticos al ingreso en una cohorte COVID-19 de un hospital general. *Rev Clínica Española*. 2020 Jun;(May):19–21.
 24. COVID-19 Clinical management: living guidance [Internet]. [citado 2021 Jul 28]. Disponible en: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/WHO-2019-nCoV-clinical-2021-1>
 25. Fact sheet about Malaria [Internet]. [citado 2021 Jul 28]. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/malaria>
 26. Dengue and severe dengue [Internet]. [citado 2021 Jul 28]. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue>
 27. Chikungunya fact sheet [Internet]. [citado 2021 Jul 28]. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chikungunya>

28. Zika virus [Internet]. [citado 2021 Jul 28]. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/zika-virus>
29. Lv D, Ying Q, He Y, Liang J, Zhang J, Lu B, et al. Differential diagnosis of coronavirus disease 2019 pneumonia or influenza A pneumonia by clinical characteristics and laboratory findings. J Clin Lab Anal [Internet]. 2021 Feb [citado 2021 Jul 28]; 35(2): e23685. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7891506/>
30. Influenza - OPS/OMS | Organización Panamericana de la Salud [Internet]. [citado 2021 Jul 28]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/temas/influenza>
31. López-Blanco R, Cazorla-Garcia R, Barbero-Bordallo N, & Fernández-Ferro J. Neuroinfecciones en tiempos de COVID-19. Neurol Barc Spain [Internet]. 2020 Abr [citado 2021 Jul 28]; Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7183285/>
32. Bouck EG, Denorme F, Holle LA, Middleton EA, Blair AM, de Laat B, et al. COVID-19 and Sepsis Are Associated With Different Abnormalities in Plasma Procoagulant and Fibrinolytic Activity. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2021 Ene; 41(1): 401-14.
33. Ge H, Wang X, Yuan X, Xiao G, Wang C, Deng T, et al. The epidemiology and clinical information about COVID-19. Eur J Clin Microbiol Infect Dis [Internet]. 2020 Abr [citado 2021 Jul 31]; 1-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7154215/>
34. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Lancet 2020;395:507-513
35. Pedersen SF, Ho Y-C. SARS-CoV-2: A storm is raging. J Clin Invest 2020; published online March 27, 2
36. . Lei P, Fan B, & Wang P. Differential Diagnosis for Coronavirus Disease (COVID-19): Beyond Radiologic Features. Am J Roentgenol [Internet]. American Roentgen Ray Society; 2020 Jul [citado 2021 Jul 28]; 215(1): W19-W19. Disponible en: <https://www.ajronline.org/doi/full/10.2214/AJR.20.23119>
37. Alsharif W, & Qurashi A. Effectiveness of COVID-19 diagnosis and management tools: A review. Radiogr Lond Engl 1995 [Internet]. 2021 May [citado 2021 Jul 28];

- 27(2): 682-7. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7505601/>
38. Torres-Criollo, L. M., Ramírez-Coronel, A. A., Alberto, S. E., & Vargas, M. I. C. (2020). Clinical and paraclinical indicators of prognosis of COVID-19: Case Study. *Investigacion Clinica (Venezuela)*, 61
39. Kanne J. Chest CT findings in 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infections from Wuhan, China: key points for the radiologist. *Radiology*. 2020; 295 (1): 16-17
40. Li, Q., et al., Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *N Engl J Med*, 2020. 382(13): p. 1199-1207
41. Backer, J.A., D. Klinkenberg, and J. Wallinga, Incubation period of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infections among travellers from Wuhan, China, 20-28 January 2020. *Euro Surveill*, 2020. 25(5)
42. Yüce M, Filiztekin E, & Özkaya KG. COVID-19 diagnosis —A review of current methods. *Biosens Bioelectron* [Internet]. 2021 Ene [citado 2021 Jul 28]; 172: 112752. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7584564/>
43. Mukherjee TK, Malik P, Maitra R, & Hoidal JR. Ravaging SARS-CoV-2: rudimentary diagnosis and puzzling immunological responses. *Curr Med Res Opin* [Internet]. [citado 2021 Jul 28]; 1-17. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7784827/>
44. Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, Lofy KH, Wiesman J, Bruce H, et al. First case of 2019 novel coronavirus in the United States. *N Engl J Med* 2020;382:929-936
45. Secretaría de Salud. Lineamiento estandarizado para la vigilancia epidemiológica y por laboratorio de COVID-19. Secretaría de Salud México
46. Padhi A, et al. Laboratory Diagnosis of Novel Coronavirus Disease 2019. En: Shailendra K. Coronavirus Disease 2019. Epidemiology, Pathogenesis, diagnosis and Therapeutics. 5 th ed. Singapore: Springer, 2020; 95-107
47. Ingrid Arevalo-Rodriguez, Diana Buitrago-Garcia, Daniel Simancas-Racines, Paula ZambranoAchig, Rosa del Campo, Agustin Ciapponi, Omar Sued, Laura Martinez-Garcia, Anne Rutjes, Nicola Low, Jose A Perez-Molina, Javier Zamoradoi. False-negative results of initial rt- pcr assays for covid-19
48. Kashir J, & Yaqinuddin A. Loop mediated isothermal amplification (LAMP) assays as a rapid diagnostic for COVID-19. *Med Hypotheses*. 2020 Ago; 141: 109786.

49. Huang WE, Lim B, Hsu C-C, Xiong D, Wu W, Yu Y, et al. RT-LAMP for rapid diagnosis of coronavirus SARS-CoV-2. *Microb Biotechnol*. 2020 Jul; 13(4): 950-61.
50. Musicò A, Frigerio R, Mussida A, Barzon L, Sinigaglia A, Riccetti S, et al. SARS-CoV-2 Epitope Mapping on Microarrays Highlights Strong Immune-Response to N Protein Region. *Vaccines* [Internet]. 2021 Ene [citado 2021 Ago 15]; 9(1): 35. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7827214/>
51. Pastrian-Soto G, & Pastrian-Soto G. Bases Genéticas y Moleculares del COVID-19 (SARS-CoV-2). *Mecanismos de Patogénesis y de Respuesta Inmune. Int J Odontostomatol* [Internet]. Universidad de La Frontera; 2020 Sep [citado 2021 Ago 15]; 14(3): 331-7. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0718-381X2020000300331&lng=es&nrm=iso&tlng=es
52. Prompetchara E, Ketloy C, Palaga T. Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: lessons learned from SARS and MERS epidemic. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2020; 38(1): 1-9.
53. Touma M. COVID-19: molecular diagnostics overview. *J Mol Med Berl Ger* [Internet]. 2020 Jun [citado 2021 Ago 16]; 1-8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7293435/>
54. Ejazi SA, Ghosh S, & Ali N. Antibody detection assays for COVID-19 diagnosis: an early overview. *Immunol Cell Biol*. 2021 Ene; 99(1): 21-33.
55. To, K.K., et al., COVID-19 re-infection by a phylogenetically distinct SARS-coronavirus-2 strain confirmed by whole genome sequencing. *Clin Infect Dis*, 2020
56. Berlin DA, Gulick RM, & Martinez FJ. Severe Covid-19 [Internet]. *New England Journal of Medicine*. Massachusetts Medical Society; 2020 [citado 2021 Jul 31]. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMcp2009575>
57. Ministerio de Salud Pública del Ecuador. Recomendaciones Para El Tratamiento Hospitalario De La Covid- 19 En Pacientes Adultos. Msp [Internet]. 2020;1-79. Disponible en: https://www.salud.gob.ec/consenso-multidisciplinario-informado-en-la-evidencia-sobre-el-tratamiento-de-covid-19/%0Ahttp://instituciones.msp.gob.ec/images/Documentos/COVID19/Consenso_Multidisciplinario_Tratamiento_COVID_V8_Resumido.pdf

58. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Final Report. *N Engl J Med*. 2020;383(19):1813–26
59. Galiuto L, Patrono C. Conflicting results on the efficacy of remdesivir in hospitalized Covid-19 patients: Comment on the adaptive Covid-19 treatment trial. *Eur Heart J*. 2021;41(46):4387–8.
60. Wei Q, Lin H, Wei R-G, Chen N, He F, Zou D-H, et al. Tocilizumab treatment for COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Infect Dis Poverty* [Internet]. 2021;10(1):1–17. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s40249-021-00857-w>
- 61.C Wei Q, Lin H, Wei R-G, Chen N, He F, Zou D-H, et al. Tocilizumab treatment for COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Infect Dis Poverty* [Internet]. 2021;10(1):1–17. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s40249-021-00857-w>
62. Wei Q, Lin H, Wei R-G, Chen N, He F, Zou D-H, et al. Tocilizumab treatment for COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Infect Dis Poverty* [Internet]. 2021;10(1):1–17. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s40249-021-00857-w>
63. Serra Valdés MÁ. Alternativas terapéuticas para el manejo de COVID-19. *Rev Habanera Ciencias Medicas* [Internet]. 2020;6(5):1–15. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S1729-519X2008000300003&script=sci_arttext
64. Chang F-Y, Chen H-C, Chen P-J, Ho M-S, Hsieh S-L, Lin J-C, et al. Immunologic aspects of characteristics, diagnosis, and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Biomed Sci* [Internet]. 2020 Jun [citado 2021 Ago 16]; 27: 72. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7270518/>
65. Ioannidis JPA. Global perspective of COVID-19 epidemiology for a full-cycle pandemic. *Eur J Clin Invest* [Internet]. 2020 Oct [citado 2021 Jul 31]; e13423. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7646031/>
67. Izcovich A, Ragusa MA, Tortosa F, Lavena Marzio MA, Agnoletti C, Bengolea A, et al. Prognostic factors for severity and mortality in patients infected with COVID-19: A systematic review. *PloS One*. 2020; 15(11): e0241955.