

SARS-CoV-2: desde sus aspectos genómicos y estructurales hasta su tratamiento

SARS-CoV-2: from its Genomic and Structural Aspects to its Treatment

Indira Rocío Mendiola Pastrana,* Eduardo López Ortiz,** James González,*** Isaías Hernández Torres,** Marlene Fragoso Mendoza,**** Wendy Velázquez Flores,***** Enrique Rojano Lastra,***** Geovani López Ortiz**

Resumen

La pandemia ocasionada por el SARS-CoV-2 ha sido el mayor desafío en salud al que se ha enfrentado la humanidad en la época actual. Los esfuerzos realizados por la comunidad científica a escala global para entender su comportamiento a nivel molecular y buscar diferentes opciones terapéuticas han sido trascendentales si se toma en cuenta el tiempo de su aparición. El objetivo del presente escrito es dar a conocer un panorama general de los aspectos genómicos y estructurales del SARS-CoV-2, su comportamiento epidemiológico en México, cuadro clínico, diagnóstico y tratamiento; todos estos elementos son cruciales en el entendimiento, abordaje y contención de la COVID-19.

Palabras clave: SARS-CoV-2, COVID-19, diagnóstico, abordaje, tratamiento

Summary

The SARS-CoV-2 pandemic has been the greatest health challenge humanity has faced in recent times. The efforts made by the scientific community on a global scale to understand its behavior at the molecular level and to search for different therapeutic options have been transcendental if we take into account the time of its appearance. The objective of the present writing is to give a general panorama of the genomic and structural aspects of SARS-CoV-2, its epidemiological behavior in Mexico, clinical picture, diagnosis and treatment; all these elements are crucial in the understanding, approach, and containment of COVID-19.

Keywords: SARS-CoV-2; COVID-19; Diagnosis; Approach; Treatment

Sugerencia de citación: Mendiola-Pastrana IR, López-Ortiz E, González J, Hernández-Torres I, Fragoso-Mendoza M, Velázquez-Flores W, Rojano-Lastra E, López-Ortiz G. SARS-CoV-2: desde sus aspectos genómicos y estructurales hasta su tratamiento. *Aten. Fam.* 2020;27(número especial)COVID-19:3-12. <http://dx.doi.org/10.22201/fm.14058871p.2020.0.77310>

Recibido: 08/09/2020
Aceptado: 09/10/2020

*Subdivisión de Medicina Familiar, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México y Hospital General De Zona con Medicina Familiar No. 8, Instituto Mexicano del Seguro Social.

**Subdivisión de Medicina Familiar, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México.

***Departamento de Biología Celular, Facultad de Ciencias, Universidad Nacional Autónoma de México.

****Unidad de Medicina Familiar No. 46, Instituto Mexicano del Seguro Social.

*****Hospital General De Zona con Medicina Familiar No. 8, Instituto Mexicano del Seguro Social.

Correspondencia:
Geovani López Ortiz
geovani.lorz@fmposgrado.unam.mx

Aspectos genómicos y estructurales del SARS-CoV-2

El síndrome respiratorio agudo severo (SARS), causado por el nuevo coronavirus (SARS-CoV-2), fue detectado por primera vez en la ciudad de Wuhan, China, en diciembre de 2019; a la enfermedad ocasionada por este coronavirus se le conoce como COVID-19 (*Coronavirus Disease 2019*).¹ Hasta el primero de septiembre de 2020, se han reportado en todo el mundo 25 millones de casos y 857 mil defunciones.²

Los estudios de genómica revelaron que el SARS-CoV-2 contiene una cadena simple negativa de RNA de un tamaño aproximado de 29.9 Kb que cuenta con once marcos de lectura abiertos (ORFs).³ El primer ORF está conformado por dos ORFs sobrepuestos (ORF 1a y 1b) que codifican para dos péptidos que originan dieciséis proteínas de tipo no estructural (NSP1-16). Entre las proteínas no estructurales más importantes destaca la RNA polimerasa (RdRp o NSP12) y la exonucleasa (ExonN o NSP14). Los ORFs restantes codifican para las siguientes proteínas estructurales: proteínas accesorias (ORF3a, ORF6, ORF7a/b, ORF8 y ORF10), proteína de la nucleocápside (N), proteína de la envoltura (E), proteína de membrana (M) y glicoproteína de superficie espicular S (Spike protein).⁴⁻⁸

Mecanismo molecular de infección del SARS-CoV-2. El SARS-CoV-2 puede infectar las células humanas a través de la glicoproteína S, la cual está conformada por la subunidad S1 y S2.⁹ La subunidad S1 tiene un dominio de unión al receptor-obligatorio (RBD) que permite que el SARS-CoV-2 se acople a diferentes receptores de las células huésped (ver figura 1); entre ellos destaca el receptor de la enzima convertidora de angiotensina humana (hACE2) que se

encuentra ampliamente distribuido en el tracto respiratorio de los seres humanos y regula la transmisión entre especies y de persona a persona.¹⁰⁻¹² La subunidad S2 participa en la fusión de la membrana entre la célula huésped y el virus mediante dos dominios repetidos: HR1 y HR2.^{13,14} Una vez que el SARS-CoV-2 se fusiona a la membrana de la célula huésped, el genoma se libera en el citoplasma y se traducen dos poliproteínas, pp1a y pp1ab, que forman un complejo de replicación y transcripción (RTC).^{15,16} Consecutivamente, el complejo RTC replica y sintetiza un conjunto de RNA mensajero subgenómico que codifica para las proteínas accesorias y estructurales mencionadas anteriormente.¹⁷ En el retículo endoplásmico y el aparato de Golgi de la célula huésped se ensambla y se forma el nuevo RNA genómico, las proteínas de la nucleocápside y las glicoproteínas de la envoltura; esto da lugar a la síntesis de partículas virales.¹⁸ Finalmente, las vesículas que contienen las partículas de SARS-CoV-2 se fusionan con la membrana plasmática y son liberadas al espacio extracelular.

Origen evolutivo del SARS-CoV-2.

Los coronavirus (CoVs) se dividen en cuatro géneros que incluyen el α , β , γ , y δ . El α y β pueden infectar a los mamíferos, mientras que el γ y δ infectan frecuentemente a las aves. Los análisis genéticos demuestran que el SARS-CoV-2 es un coronavirus β .⁽¹⁾ Los estudios recientes revelaron que los CoVs de murciélagos comparten un 96.2% de identidad con el SARS-CoV-2, sugiriendo que el virus proviene de los murciélagos. No obstante, se ha planteado que el SARS-CoV-2 podría tener otros huéspedes intermedios entre murciélagos y humanos.¹⁹⁻²¹ Por otra parte, al comparar los datos de la secuencia del genoma de las cepas de SARS-CoV-2 reportadas se demostró que el origen del virus se produjo mediante mecanismos naturales y presiones de selección; a raíz de estos estudios se propusieron dos escenarios evolutivos que podrían explicar el origen del SARS-CoV-2: 1. selección natural en un huésped animal antes de la transferencia zoonótica, y 2. selección natural en humanos después de una transferencia zoonótica.^{22,23} Por lo

Figura 1

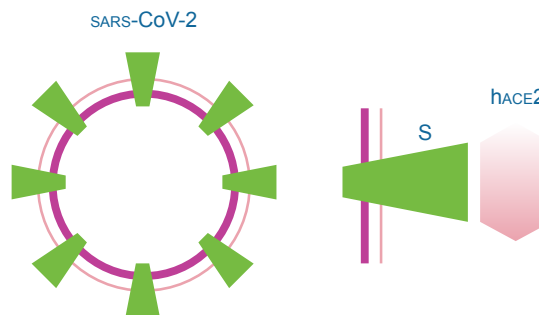


Figura 1. El SARS-CoV-2 se une a la célula huésped a través de la glicoproteína S. A la izquierda se muestra un esquema representativo de la cápside (círculos) y las glicoproteínas S (trapezoides verdes) del SARS-CoV-2. Del lado derecho se muestra la unión entre la glicoproteína S y el receptor hACE2

tanto, los datos genómicos demuestran que el SARS-CoV-2 se originó a través de procesos naturales, mismos que a lo largo de la filogenia de los seres humanos y otros animales han moldeado la forma en la cual la humanidad ha interactuado con diversos patógenos.

Epidemiología

En China, el 31 de diciembre de 2019 había un total de 26 casos y una persona fallecida con diagnóstico de neumonía con etiología desconocida.²⁴ El 7 de enero de 2020, en el Centro Chino para el Control y la Prevención de Enfermedades se identificó el SARS-CoV-2 como agente causante de esta neumonía desconocida. Como se mencionó previamente, los CoVs pueden causar enfermedades respiratorias en animales y humanos, estas enfermedades pueden variar desde un resfriado común hasta infecciones más severas, como la ocasionada por el coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV).²⁵ El 11 de marzo de 2020 la COVID-19 fue declarada una pandemia.^{26,27}

En México, el primer caso de COVID-19 se detectó el 27 de febrero de 2020. El 30 de abril, 64 días después de este primer diagnóstico, el número de pacientes aumentó de manera importante, y se alcanzó un total de 19 224 casos confirmados y 1 859 (9.67%) fallecidos.

Al 28 de agosto de 2020, se habían confirmado en México 585 738 casos y 63 146 defunciones por la COVID-19. La distribución por sexo en los casos confirmados muestra un predominio de 53% en hombres.²⁶ La mediana de edad en general es de 44 años. Las cinco entidades con el mayor número de casos acumulados han sido: Ciudad de México, Estado de México, Guanajuato, Nuevo León y Veracruz, que en conjunto constituyen

41.9% de todos los casos registrados en el país. La Ciudad de México continúa registrando la mayor parte de los casos acumulados del país y representa por sí sola 16.4% de todos los casos registrados por entidad de residencia. Al corte de información (28/08/2020) se tenían registrados 28 954 casos activos. La Ciudad de México era la entidad con mayor número de casos activos (>3 000 casos), seguida de Nuevo León, Guanajuato, Estado de México, Coahuila, Jalisco, Yucatán y Puebla estas entidades presentan más de 1 000 casos activos y en su conjunto concentran 56.7% de los casos activos del país, existe un total de 42 822 casos activos estimados.²⁸ En el país los casos sospechosos ascendieron a 83 357. Se han registrado hasta la fecha 63 146 defunciones positivas por COVID-19 y 2 177 defunciones sospechosas. La distribución por sexo en las defunciones confirmadas mostró un predominio de 64% en hombres. La mediana de edad en los decesos fue de 63 años. La Ciudad de México, el Estado de México, Veracruz, Puebla y Baja California son las cinco entidades que han registrado el mayor número de defunciones y en conjunto representan casi la mitad (45.2%) de todos los decesos registrados en el país. La Ciudad de México por sí sola, acumuló 16.5% de todas defunciones ocurridas en el territorio nacional.²⁸

Cuadro Clínico

La enfermedad respiratorio aguda por COVID-19 es una infección viral con un tiempo de incubación promedio de cinco días, con un rango de dos a catorce días. En algunos estudios poblacionales con casos en los que se identificó la exposición y el inicio de los síntomas se estimaron periodos de inicio de los síntomas entre 5.1 a 5.6 días en más de 97% de los casos.²⁹⁻³¹

Una proporción considerable de los pacientes cursan asintomáticos la enfermedad, es importante para el médico distinguir entre aquellos que llevarán un curso asintomático y aquellos en los que la enfermedad se encuentra en un periodo muy temprano como para causar síntomas, debido a que los pacientes asintomáticos pueden transmitir el virus con el mismo potencial que las personas sintomáticas. Las personas asintomáticas deben ser vigiladas para prevenir el desarrollo de complicaciones en caso de desarrollar síntomas.^{32,33} El mejor acercamiento que se tiene sobre los casos asintomáticos se encuentra en el estudio realizado a la tripulación del crucero Diamond Princess, en el cual más de 700 personas resultaron infectadas, debido a las deficientes condiciones de higiene. Los autores calcularon una proporción de verdaderos asintomáticos en 51.7%.³⁴ En otro estudio realizado en 565 personas evacuadas de Wuhan la tasa de asintomáticos se estimó en 42%.³⁵ Mientras que en un estudio de tamizaje realizado en Islandia reportó que 44% de pacientes resultaron positivos a la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para SARS-CoV-2 pero se mantuvieron asintomáticos.³⁶

El espectro de síntomas presentados en la infección por COVID-19 es muy amplio, muchos de ellos llegan a ser inespecíficos de una infección respiratoria, lo que complica el diagnóstico y hace necesario considerar un gran número de posibilidades en el diagnóstico diferencial. La infección típica por COVID-19 inicia con la presencia de fiebre entre 38 y 39° C, la cual se presenta en la mayoría de los pacientes sintomáticos, hasta en 88.7% de los casos; en segundo lugar se manifiesta la presencia de tos seca, la cual se ha documentado en dos terceras partes

de los pacientes sintomáticos, estimados entre 57.6 y 68.6%; en tercer lugar en frecuencia se encuentra la dificultad para respirar, la cual se ha llegado a identificar entre el 21.9 y 45.6% de los casos y se ha determinado que es un predictor de severidad de la enfermedad.³⁷⁻³⁹ La cefalea es también un síntoma común, se ha documentado en cerca de 34% de los pacientes hospitalizados por COVID-19 y en 10% de los pacientes al iniciar el cuadro; puede ser de intensidad moderada a severa, bilateral, de tipo pulsátil u opresiva y localizada en la región temporo-parietal, la frente o periorbital, es de inicio gradual y no tiene buena respuesta al manejo con analgésicos convencionales.^{40,41} Las mialgias, artralgias y fatiga pueden también estar presentes durante el curso de la enfermedad, solas o en combinación, en 15 a 40% de los pacientes.^{42,43}

Los pacientes pueden presentar también síntomas gastrointestinales con una prevalencia de 18%. Los principales síntomas identificados son diarrea en 24% y náusea y vómito en 19%, en asociación con síntomas respiratorios en la mayoría de los casos, sin embargo, hasta un 4% de los pacientes pueden presentar solo síntomas gastrointestinales.^{43,44} Los síntomas del tracto respiratorio superior, con excepción de la tos, son muy raros. En la población europea se documentó que hasta 87% de las personas infectadas presentaban pérdida del sentido del olfato y hasta 56% presentaron pérdida del gusto no relacionado con congestión nasal; se ha señalado que dichos síntomas se encuentran fuertemente asociados con la infección por COVID-19, lo que los ha convertido recientemente en signos importantes de la enfermedad.^{45,46}

En los casos severos de infección por COVID-19 se ha documentado la presencia de alteraciones de la coagulación

como trombosis venosa y arterial, principalmente en el pulmón. Inicialmente presentan elevación del dímero D y productos de la degradación del fibrinógeno, por lo que es recomendado medirlos en pacientes con datos de severidad.⁴⁷ Las alteraciones neurológicas también son comunes en los pacientes con cuadros severos; se han documentado cuadros de encefalitis, agitación, confusión, delirio, alteraciones de la consciencia y signos del tracto corticoespinal.⁴⁸

Diagnóstico

Además de la información clínica que orienta el diagnóstico, la confirmación requiere técnicas moleculares de laboratorio divididas en aquellas que identifican la presencia del virus como la PCR y las que detectan la presencia de anticuerpos contra el coronavirus, lo cual informa sobre el antecedente de infección.⁴⁹

En un contexto epidemiológico de alta transmisión en el que la toma de decisiones no siempre puede esperar a los resultados virológicos del laboratorio, los hallazgos radiológicos y de laboratorio también han surgido como una estrategia diagnóstica.⁵⁰⁻⁵²

La definición operacional propuesta por la Organización Mundial de la Salud (OMS) identifica como sospechoso a personas que desarrollan fiebre y tos de forma súbita o tres de las siguientes condiciones: fiebre, tos, fatiga, cefalea, mialgia, odinofagia, disnea, anorexia, náuseas, vómitos, diarrea y alteración en el estado mental.⁵³

Los casos probables son personas que han estado en contacto con casos confirmados y que además cumplen los criterios diagnósticos ya mencionados. Los casos confirmados son aquellos en los que se ha logrado identificar en una

muestra biológica el virus mediante técnicas moleculares de amplificación de ácidos nucleicos.⁵⁴

La confirmación por laboratorio se da cuando se detectan al menos dos blancos moleculares del genoma de SARS-CoV-2 de los cuales al menos uno es específico. En los contextos con transmisión intensa se ha propuesto dirigir la identificación a un objetivo molecular con fines de acelerar los procesos diagnósticos.

En México, la última actualización de dicha definición operacional emitida por la Secretaría de Salud fue el 24 de agosto de 2020 identifica como sospechoso a quien durante los últimos diez días haya presentado al menos uno de los siguientes síntomas: tos, fiebre, disnea o cefalea más al menos uno de las siguientes: mialgias, artralgias, odinofagia, escalofrío, dolor torácico, rinorrea, anosmia, disgeusia y conjuntivitis.⁵⁵

El lineamiento de vigilancia emitido por la Dirección General de Epidemiología enlista el exudado faríngeo o nasofaríngeo, aspirado traqueal o biopsia de pulmón como el tipo de muestras necesaria a tomar en los pacientes que han cubierto la definición operacional de acuerdo con las recomendaciones de la OMS.⁵⁶

PCR. Durante etapas tempranas de la epidemia se adoptó la identificación de la secuencia que codifica para la proteína S como diagnóstica, la identificación de dicha región tenía la fortaleza de ser específica para diferenciar entre el SARS-CoV y el SARS-CoV-2, sin embargo, este abordaje tenía valores bajos de sensibilidad que hicieron necesaria la adición de otras regiones del genoma del virus como la RdRp/Helicasa, nucleocápside y envoltura, a fin de incrementar su poder diagnóstico.⁵⁷⁻⁵⁹

Para la operación de estas técnicas la OMS recomienda implementar estándares de calidad adecuados para los procesos, además de la orientación de alguno de los laboratorios pertenecientes a la red colaborativa multicéntrica, ambos aspectos han representado un importante cuello de botella en la accesibilidad de las pruebas en algunos países.⁶⁰

La sensibilidad depende de varios factores, entre ellos, el tiempo en el que la muestra fue tomada durante la infección del paciente (lo ideal es que sea de cinco a siete días de iniciados los síntomas), el manejo de la muestra hasta el laboratorio, el tamaño del inóculo. La PCR se ha consolidado como método diagnóstico debido a su enorme fortaleza respecto a su especificidad (particularmente cuando la búsqueda está orientada a más de un blanco molecular).^{50,54}

La eficacia en la correcta detección del material genético puede llegar a ser superior a 96%, aun considerando que los diferentes kits diagnósticos tienen blancos moleculares discordantes.¹³ Los umbrales de detección entre los diferentes kits diagnósticos pueden variar, dependiendo de la cantidad de material genético contenido en la muestra.

Serología. La detección de anticuerpos es otra de las herramientas utilizadas en el diagnóstico de la infección por SARS-CoV-2, motivo por el cual es necesario conocer la dinámica de seroconversión de los pacientes infectados y con ello identificar en qué casos son útiles. La detección de anticuerpos IgM e IgG es posible a partir de los once días post infección, por tanto, no es el examen adecuado para determinar una infección debido a su capacidad de 30% de detectar a los casos, dicha sensibilidad incrementa a partir de los días ocho a doce post infección y se vuelve máxima

en la detección para el día 39 con valores que oscilan entre 79.8 y 94%.⁵⁰

Ha existido discusión sobre la utilidad de las pruebas serológicas en el seguimiento de la pandemia debido a que las distintas metodologías de detección de anticuerpos tienen capacidades de detección diferenciales, detalle que no debe ser ignorado al solicitar o interpretar un resultado emitido por un laboratorio, las técnicas de quimioluminiscencia son las que ofrecen una sensibilidad más elevada con 98%, seguidas de la prueba de ELISA con 84% y por último los inmunoensayos de flujo lateral con 66%.⁶¹

Radiología. Es una de las estrategias adoptadas por la OMS en escenarios específicos: a. cuando la prueba de PCR no está disponible, b. cuando no es conveniente esperar a los resultados de ésta, c. ante un resultado negativo, pero con sospecha clínica alta y d. para tomar decisiones sobre el tratamiento ambulatorio o en el ámbito hospitalario en pacientes con sintomatología moderada o severa en función de otros componentes como las comorbilidades.⁵¹

Las descripciones que se han publicado desde momentos tempranos de la epidemia han servido para ayudar a reconocer los comportamientos radiológicos característicos de la enfermedad. Los resultados han sido variados, debido a la heterogeneidad de los diseños de cada estudio y sus criterios de elegibilidad por severidad o tiempo, el rango en los hallazgos reportados va desde afectación segmental pulmonar, bilaterales en la mayoría, periféricos, patrón en vidrio despulido u opacidades característicamente con morfologías redondeadas y derrame pleural.⁶²⁻⁶³

Una de las clasificaciones adoptadas por consenso general para la categorización de la afectación pulmonar detectada

por tomografía computarizada es la CO-RADS. Es una escala con seis categorías, en función de la sospecha del diagnóstico de COVID-19, en la categoría cero se establece que la imagen no es de suficiente calidad como para emitir alguna conclusión, en CO-RADS 1 no se tienen evidencias de hallazgos patológicos consecuencia de la infección por SARS-CoV-2, sin embargo, puede haber otros hallazgos como nódulos o fibrosis de características no malignas y aún considerarse en la primera categoría. En CO-RADS 2 lo observado puede comprender hallazgos infecciosos sin tener evidencia de que estos sean consecuencia de la COVID-19 por ejemplo procesos de bronquitis, neumonía lobar o consolidación. En CO-RADS 3 los hallazgos son explicables por algún otro proceso viral, se observan opacidades en vidrio despulido. En la categoría 4 la sospecha diagnóstica de la COVID-19 es alta, los hallazgos son similares a la categoría 5 con la excepción de no tener afectación en la pleura. En CO-RADS 5 hay patrón en vidrio despulido, múltiples consolidaciones u opacidades de contornos redondeados, peripleurales, más adelante, en la evolución de la enfermedad aparece el fenómeno de paving, la organización de zonas de consolidación o el signo del halo reverso. El CO-RADS 6 es la concurrencia de la categoría 5 sumada a un resultado confirmatorio de PCR. Esta clasificación muestra coincidencias con la descripción de la Sociedad de Radiología de Norteamérica.^{64,65}

Escala RALE. En etapas en las que la capacidad pulmonar se ve comprometida es muy importante determinar la extensión de la infección, para tal efecto se adaptó y simplificó la Escala RALE (Radiographic Assessment of Lung Edema). En la cual se asigna una puntuación de 0 a 4 a cada pulmón según el

grado de afectación por consolidación u opacidades de vidrio despulido (0, sin compromiso; 1, <25% de compromiso; 2, 25% -50% de compromiso; 3, 50% -75% de compromiso; 4, > 75% de compromiso). Finalmente, las puntuaciones de cada pulmón se suman para medir el grado de afectación y gravedad.^{66,67}

Perspectivas futuras. Ante la rapidez con que las decisiones deben ser tomadas en el ritmo de una pandemia es preciso trabajar por hacer eficientes los procesos que están involucrados en todas las fases de la atención médica. Una de las limitantes más acentuadas, a través de las diferentes regiones, es la accesibilidad a la atención médica y como consecuencia a un diagnóstico adecuado. Los esfuerzos por atenuar la pandemia pueden implicar pruebas rápidas, autocolectión de la muestra o reducción de pasos en procedimientos moleculares; esto puede representar un cambio de dirección en la evolución de la pandemia en la que las estrategias de cooperación bien articuladas pueden salvar decenas de miles de vidas.^{68,69}

Tratamiento

Debido a la rápida propagación del SARS-CoV-2 y a sus efectos en la salud y la economía han existido diferentes aproximaciones en su abordaje y tratamiento; muchos fármacos que potencialmente mostraron ser eficaces en las diferentes etapas de ensayos clínicos no fueron efectivos en etapas posteriores; los mayores problemas se presentaron en el diseño de estudio, los valores muestrales y la ausencia de controles⁷⁰. En algunos países, como México, las propuestas de medicamentos para el manejo del cuadro clínico de pacientes con COVID-19, respecto a la severidad de la enfermedad, asciende a más de 200.⁷¹

En este contexto, el personal de salud debe estar actualizado y tener una amplia capacidad de discriminar la información científica disponible basándose siempre en la evidencia. A continuación se señalan y analizan de manera breve algunas aproximaciones utilizadas en el tratamiento de la COVID-19.

Antipiréticos. El uso de paracetamol (500mg/8hrs/3 veces al día) ha sido fundamental como primera línea de defensa en el tratamiento de la COVID-19; hasta la fecha, no existe evidencia de que el ibuprofeno pueda agravar la sintomatología de esta enfermedad como inicialmente se había considerado; no obstante; organizaciones de salud recomiendan priorizar el uso de paracetamol para tratar los síntomas de la infección por SARS-CoV-2.⁷²⁻⁷⁴

Glucocorticoides. El ensayo RECOVERY (*Randomised Evaluation of COVID-19 therapy*), permitió identificar que el uso de dexametasona (6 mg/día durante 10 días), en pacientes que requieren de algún tipo de ventilación, redujo un tercio la mortalidad (RR 0.65 [IC 95%: 0.48 a 0.88]; p = 0.0003), y un quinto en pacientes con demanda de oxígeno (0.80 [0.67 a 0.96]; p = 0.0021). El empleo de este glucocorticoide mostró efectividad únicamente en pacientes que presentan algún grado de severidad de la COVID-19, por lo que no existe beneficio en pacientes sin hipoxemia refractaria (1.22 [0.86 a 1.75]; p = 0.14).⁷⁵⁻⁷⁷

Ivermectina. La ivermectina ha mostrado en ensayos preclínicos y clínicos un potencial para tratar diversas enfermedades ocasionadas por virus y bacterias; inicialmente fue un candidato prometedor en el tratamiento para COVID-19,⁷⁸ sin embargo, y debido a los múltiples sesgos en los estudios en los que se reportaba su eficacia y a nuevas

evidencias en ensayos clínicos; su uso no está recomendado en el tratamiento para COVID-19.⁷⁹

Agentes inmunomoduladores. En la manifestación de COVID-19 se induce la liberación de citoquinas (principalmente IL-1 β e IL-6) que favorecen procesos inflamatorios, los cuales son determinantes en la severidad de la enfermedad; por tal motivo, se ha propuesto el uso de inmunomoduladores, como el Tocilizumab; sin embargo, se han presentado resultados mixtos respecto al curso de la enfermedad y su utilización por lo que se requieren nuevos estudios aleatorizados para confirmar o descartar su uso terapéutico.^{80,81} El uso de interferón es otro de los tratamientos que generan controversia; debido a la escasa evidencia de su eficacia y a la falta de reportes de ensayos clínicos aleatorizados que muestren un impacto real en el tratamiento contra la COVID-19, su uso no está recomendado.^{82,83}

Antivirales. El uso de remdesivir, antiviral desarrollado para el tratamiento del ébola, ha estado sujeto a diversas controversias; en modelos animales ha mostrado cierta efectividad, al reducir la carga viral y la patología pulmonar; sin embargo, en humanos existen reportes que cuestionan su efectividad cuando se incorporan grupos control respecto a la remisión de la COVID-19;^{82,84} sin embargo en ensayos clínicos aleatorizados ha mostrado efectos benéficos asociados a una recuperación 31% más rápida en comparación con la utilización de placebo;⁸⁵ en este contexto, se ha señalado que este medicamento junto con la dexametazona presentan el más alto nivel de evidencia en el tratamiento contra la COVID-19.⁸⁶ Respecto al uso de antirretrovirales, se ha demostrado que utilizar de lopinavir y ritonavir no son

efectivos en su tratamiento; mientras que el uso de favipiravir y merimepodib actualmente están siendo estudiados.⁸⁷ El uso de Oseltamivir fue descartado desde etapas tempranas de la pandemia ya que en los diversos estudios donde fue utilizado no mostraron efectividad alguna.^{88,89}

Cloroquina. El uso de la cloroquina desde un inicio ha sido severamente cuestionado, debido a su falta de efectividad y a la ausencia de controles suficientes en los estudios realizados, no obstante existen reportes que señalan la existencia de evidencia preclínica sobre su potencial utilización para tratar complicaciones asociadas a la COVID-19,^{90,91} sin embargo, dichos reportes carecen de una base científica sólida,⁹² aunado a ello, se ha determinado que el uso de cloroquina e hidroxiclороquina representan un potencial riesgo cardiovascular.⁹³ En un estudio aleatorizado multicéntrico su uso combinado con azitromicina no mejoró la sintomatología de pacientes hospitalizados con COVID-19.⁹⁴

Plasma. Respecto al uso de plasma proveniente de personas recuperadas de COVID-19, hay poca evidencia científica que sustente su empleo; los estudios centrados en determinar su efectividad han sido abordados en ensayos clínicos pequeños carentes de poder estadístico y de grupos control.^{86,95}

Medicina alternativa. El uso de medicina alternativa no previene, cura o evita la propagación de SARS-CoV-2, debido a que carece de una base científica que sustente su efectividad. Su empleo está contraindicado ya que puede generar una falsa expectativa de protección en pacientes y hacerlos más proclives a realizar conductas de riesgo.^{96,97}

Antiplaquetarios. Debido a que la enfermedad tromboembólica tiene

una alta prevalencia en pacientes con COVID-19, diversos estudios observacionales han señalado que el uso de anticoagulantes disminuye las tasas de mortalidad en pacientes con sintomatología severa.⁹⁸ Se ha recomendado utilizar diversos anticoagulantes como la enoxaparina (1mg/kg 2 veces al día), en el manejo y tratamiento de este tipo de pacientes.⁹⁹ No se descarta el uso de terapia de anticoagulación (heparina de bajo peso molecular) en los estadios iniciales de la enfermedad.¹⁰⁰ Se requieren más estudios para profundizar el conocimiento sobre el consumo de anticoagulantes como tratamiento para la COVID-19.

Debido a que no existe, hasta la fecha, un tratamiento antiviral específico; gran parte del abordaje en de COVID-19 está enfocado a la sintomatología; al respecto; la oxigenoterapia es la primera línea de defensa ante la insuficiencia respiratoria; ante valores de SpO₂ <93-94% o una frecuencia respiratoria >28-30/min se debe administrar O₂ con una máscara Venturi al 40%. Se debe realizar una evaluación a de cinco a diez minutos después, en caso de mejora se requiere hacer una monitorización utilizando el mismo protocolo cada seis horas. En caso de que las complicaciones persistan, se deben abordar otros escenarios de tratamiento como la ventilación mecánica no invasiva e invasiva, la cual es aplicada en caso de hipoxemia refractaria.⁷⁵ En este contexto es muy importante analizar otros factores que afectan directamente al paciente como es el caso de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, hábitos tabáquicos, complicaciones pulmonares previas, entre otras.

Vacunas. Actualmente no existe un tratamiento antiviral específico para

contender contra los efectos ocasionados por la COVID-19; las diversas vacunas que actualmente se encuentran en ensayos clínicos fase 2 y fase 3 muestran resultados prometedores;^{101,102} sin embargo, la producción y distribución global de dichas vacunas se tiene contemplada, en el mejor de los escenarios, para los primeros meses de 2021.

Abordaje no farmacológico

Aislamiento. El autoaislamiento de personas con sintomatología leve de COVID-19 es la mejor opción, esto permite la disposición de camas hospitalarias para pacientes graves y la ruptura de las cadenas de transmisión hacia grupos vulnerables.¹⁰³ Independientemente del grado de sintomatología que presenten los pacientes; y, de ser posible, es necesario que se aislen familiares, amigos y personas con las que convivieron días antes de presentar los primeros síntomas hasta la fecha de aislamiento del caso confirmado; de esta manera se evita la propagación hacia la población en general.¹⁰³

Oxímetro. El uso de oxímetro puede ser una medida que coadyuve en el manejo remoto de pacientes con sintomatología leve; esto puede ayudar en el seguimiento y contención hacia estadios más complicados de la enfermedad.¹⁰⁴

Prevención. Los aspectos preventivos tienen el mayor efecto en el control de la COVID-19; en este sentido, la distancia física (≥ 2 metros), quedarse en casa, el lavado recurrente de manos, así como el uso imprescindible de cubrebocas y gafas, independientemente del contexto de interacción social, resultan ser medidas de gran impacto para atenuar el avance y las muertes ocasionadas por el SARS-CoV-2.¹⁰⁵⁻¹⁰⁷

Conclusión

Han existido avances importantes en el entendimiento de la pandemia ocasionada por el SARS-CoV-2, sin embargo, debido a que la COVID-19 es una enfermedad nueva, existen aspectos relacionados con su propagación y efectos en la salud a mediano y largo plazo que son prácticamente desconocidos; por lo que se requieren de nuevas investigaciones centradas en esta problemática.

Los diferentes aspectos abordados en este artículo no son estáticos, diariamente surgen nuevas aproximaciones respecto al comportamiento molecular del SARS-CoV-2, así como al diagnóstico, abordaje y tratamiento de la COVID-19. El impacto en los sistemas de salud es incuantificable ya que día a día se suman nuevos casos y fallecimientos, pero también, y conforme avanza el tiempo, surgirán nuevas opciones terapéuticas para su control y adecuado manejo; no obstante, en este momento de la historia la mejor estrategia para hacer frente a esta pandemia es la prevención.

Referencias

- Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020;382(8):727-33.
- [LIVE] Coronavirus Pandemic: Real Time Counter, World Map, News [Internet]. [Citado 2020 Sept 1]. Disponible en: <https://www.youtube.com/watch?v=NMre6IAAAiU>
- Wu F, Zhao S, Yu B, Chen Y-M, Wang W, Song ZG, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature*. 2020;579(7798):265-9.
- Luk HKH, Li X, Fung J, Lau SKP, Woo PCY. Molecular epidemiology, evolution and phylogeny of SARS coronavirus. *Infect Genet Evol*. 2019;71:21-30.
- Von Brunn A, Teepe C, Simpson JC, Pepperkok R, Friedel CC, Zimmer R, et al. Analysis of Intraviral Protein-Protein Interactions of the SARS Coronavirus ORF8. *PLoS ONE*. 2007;2(5):e459.
- Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol*. 2019;17(3):181-92.
- Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *The Lancet*. 2020;395(10224):565-74.
- Paraskevis D, Kostaki EG, Magiorkinis G, Panayiotakopoulos G, Sourvinos G, Tsiodras S. Full-genome evolutionary analysis of the novel coronavirus (2019-nCoV) rejects the hypothesis of emergence as a result of a recent recombination event. *Infect Genet Evol*. 2020;79:104212.
- Tortorici MA, Vesler D. Structural insights into coronavirus entry. En: *Advances in Virus Research* [Internet]. Elsevier; 2019 [Citado 2020 Sept 1]. p. 93-116. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0065352719300284>
- Jia HP, Look DC, Shi L, Hickey M, Pewe L, Netland J, et al. ACE2 Receptor Expression and Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Infection Depend on Differentiation of Human Airway Epithelia. *J Virol*. 2005;79(23):14614-21.
- Li F. Structure of SARS Coronavirus Spike Receptor-Binding Domain Complexed with Receptor. *Science*. 2005;309(5742):1864-8.
- Wan Y, Shang J, Graham R, Baric RS, Li F. Receptor Recognition by the Novel Coronavirus from Wuhan: an Analysis Based on Decade-Long Structural Studies of SARS Coronavirus. Gallagher T, editor. *J Virol*. 29 de enero de 2020;94(7):e00127-20.
- Yu F, Du L, Ojcius DM, Pan C, Jiang S. Measures for diagnosing and treating infections by a novel coronavirus responsible for a pneumonia outbreak originating in Wuhan, China. *Microbes Infect*. 2020;22(2):74-9.
- Xia S, Zhu Y, Liu M, Lan Q, Xu W, Wu Y, et al. Fusion mechanism of 2019-nCoV and fusion inhibitors targeting HR1 domain in spike protein. *Cell Mol Immunol*. 2020;17(7):765-7.
- de Wilde AH, Snijder EJ, Kikkert M, van Hemert MJ. Host Factors in Coronavirus Replication. En: Tripp RA, Tompkins SM, editores. *Roles of Host Gene and Non-coding RNA Expression in Virus Infection* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2017 [Citado 2020 Sept 1]. p. 1-42. (Current Topics in Microbiology and Immunology; vol. 419). Disponible en: http://link.springer.com/10.1007/82_2017_25
- Sawicki SG, Sawicki DL. Coronavirus Transcription: A Perspective. En: Enjuanes L, editor. *Coronavirus Replication and Reverse Genetics* [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2005 [Citado 2020 Sept 1]. p. 31-55. (Companys RW, Cooper MD, Honjo T, Koprowski H, Melchers F, Oldstone MBA, et al. *Current Topics in Microbiology and Immunology*; vol. 287). [Internet]. [Citado 2020 Sept 1] Disponible en: http://link.springer.com/10.1007/3-540-26765-4_2
- Hussain S, Pan J, Chen Y, Yang Y, Xu J, Peng Y, et al. Identification of Novel Subgenomic RNAs and Noncanonical Transcription Initiation Signals of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus. *J Virol*. 2005;79(9):5288-95.
- Perrier A, Bonnin A, Desmarests L, Danneels A, Goffard A, Rouillé Y, et al. The C-terminal domain of the MERS coronavirus M protein contains a trans -Golgi network localization signal. *J Biol Chem*. 2019;294(39):14406-21.
- Ye ZW, Yuan S, Yuen KS, Fung SY, Chan CP, Jin DY. Zoonotic origins of human coronaviruses. *Int J Biol Sci*. 2020;16(10):1686-97.
- Guo YR, Cao QD, Hong ZS, Tan YY, Chen SD, Jin HJ, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak - an update on the status. *Mil Med Res*. diciembre de 2020;7(1):11.
- Zhang L, Shen FM, Chen F, Lin Z. Origin and Evolution of the 2019 Novel Coronavirus. *Clin Infect Dis*. 2020;71(15):882-883.
- Almazán F, Sola I, Zúñiga S, Marquez-Jurado S, Morales L, Becares M, et al. Coronavirus reverse genetic systems: Infectious clones and replicons. *Virus Res*. 2014;189:262-70.
- Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, Holmes EC, Garry RF. The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nat Med*. 2020;26(4):450-2.
- Ren LL, Wang YM, Wu ZQ, Xiang ZC, Guo L, Xu T, et al. Identification of a novel coronavirus causing severe pneumonia in human: a descriptive study. *Chin Med J (Engl)*. 2020;133(9):1015-24.
- Bogoch II, Watts A, Thomas Bachli A, Huber C, Kraemer MUG, Khan K. Pneumonia of unknown aetiology in Wuhan, China: potential for international spread via commercial air travel. *J Travel Med*. 2020;27(2):taaa008.
- Statement on the second meeting of the International Health Regulations (2005) Emergency Committee regarding the outbreak of novel coronavirus (2019-nCoV) [Internet]. [Citado 2020 Sept 27]. Disponible en: [https://www.who.int/news-room/detail/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)](https://www.who.int/news-room/detail/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-(2019-ncov))
- WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020 [Internet]. [Citado 2020 Sept 27]. Disponible en: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>
- Informe Técnico Diario COVID-19 MÉXICO [Internet]. [Citado 2020 Sept 27]. Disponible en: https://www.cardiologia.org.mx/coronavirus/pdf/242_Nota_informativa.pdf
- Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK, Zheng Q, Meredith HR, et al. The incubation period of coronavirus disease 2019 (COVID-19) from publicly reported confirmed cases: Estimation and application. *Ann Intern Med*. 2020;172(9):577-82.
- Linton N, Kobayashi T, Yang Y, Hayashi K, Akhmetzhanov A, Jung S, et al. Incubation Period and Other Epidemiological Characteristics of 2019 Novel Coronavirus Infections with Right Truncation: A Statistical Analysis of Publicly Available Case Data. *J Clin Med*. 2020;9(2):538.

31. Pung R, Chiew CJ, Young BE, Chin S, Chen MIC, Clapham HE, et al. Investigation of three clusters of COVID-19 in Singapore: implications for surveillance and response measures. *The Lancet*. 2020;395(10229):1039-46.
32. Rothe C, Schunk M, Sothmann P, Bretzel G, Froeschl G, Wallrauch C, et al. Transmission of 2019-NCOV infection from an asymptomatic contact in Germany. *N Engl J Med*. 2020;382(10):970-1.
33. The early phase of the COVID-19 outbreak in Lombardy. [Internet]. [citado 08 de octubre de 2020]. Disponible en: <https://arxiv.org/ftp/arxiv/papers/2003/2003.09320.pdf>
34. Mizumoto K, Chowell G. Estimating risk for death from coronavirus disease, China, January-February 2020. *Emerg Infect Dis*. 2020;26(6):1251-6.
35. Nishiura H, Kobayashi T, Miyama T, Suzuki A, Jung S, Hayashi K, et al. Estimation of the asymptomatic ratio of novel coronavirus infections (COVID-19). *Int J Infect Dis*. 2020;94:154-5.
36. Gudbjartsson DF, Helgason A, Jonsson H, Magnusson OT, Melsted P, Norddahl GL, et al. Spread of SARS-CoV-2 in the Icelandic population. *N Engl J Med*. 2020;382(24):2302-15.
37. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet*. 2020;395(10229):1054-62.
38. Rodríguez Morales AJ, Cardona Ospina JA, Gutiérrez Ocampo E, Villamizar Peña R, Holguin Rivera Y, Escalera Antezana JP, et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis*. 2020;34(March):101623.
39. Li Y, Zhao K, Wei H, Chen W, Wang W, Jia L, et al. Dynamic relationship between D-dimer and COVID-19 severity. *Br J Haematol*. 2020;190(1):e24-7.
40. Argenzian MG, Bruc SL, Slate CL, Tia JR, Baldwi MR, Barr RG, et al. Characterization and clinical course of 1000 patients with coronavirus disease 2019 in New York: Retrospective case series. *The BMJ*. 2020;369.
41. Bolay H, Gül A, Baykan B. COVID-19 is a Real Headache! *Headache*. 2020;60(7):1415-21.
42. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708-20.
43. Docherty AB, Harrison EM, Green CA, Hardwick HE, Pius R, Norman L, et al. Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: Prospective observational cohort study. *The BMJ*. 2020;369(March):1-12.
44. Goyal P, Choi JJ, Pinheiro LC, Schenck EJ, Chen R, Jabri A, et al. Clinical Characteristics of Covid-19 in New York City. *N Engl J Med*. 2020;382(24):2372-4.
45. Lechien JR, Chiesa Estomba MD CM, Hans S, Barillari MD MR, Jouffe L, Saussez S. Loss of Smell and Taste in 2013 European Patients With Mild to Moderate COVID-19. *Ann Intern Med*. 2020;2019(May):1-4.
46. Lüers J C, Klufmann JP, Guntinas Lichius O. Die Covid-19-Pandemie und das HNO-Fachgebiet: Worauf kommt es aktuell an? *Laryngo-Rhino-Otol*. 2020;287-91.
47. Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood*. 2020;135(23):2033-40.
48. Rogers JB, Chesney E, Oliver D, Pollak TA, McGuire P, Fusar Poli P, et al. Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic. *Lancet Psychiatry*. 2020;7(7):611-27.
49. Tang Y-W, Schmitz JE, Persing DH, Stratton CW. Laboratory Diagnosis of COVID-19: Current Issues and Challenges. McAdam AJ, editor. *J Clin Microbiol*. 2020;58(6):e00512-20.
50. La Marca A, Capuzzo M, Paglia T, Roli L, Trenti T, Nelson SM. Testing for SARS-CoV-2 (COVID-19): a systematic review and clinical guide to molecular and serological in-vitro diagnostic assays. *Reprod Biomed Online*. 2020;41(3):483-99.
51. WHO: Use of chest imaging in COVID-19 [Internet]. [Citado 2020 Sept 1]. Disponible en: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/use-of-chest-imaging-in-covid-19>
52. Redmond CE, Nicolaou S, Berger FH, Sheikh AM, Patlas MN. Emergency Radiology During the COVID-19 Pandemic: The Canadian Association of Radiologists Recommendations for Practice. *Can Assoc Radiol J*. 2020;084653712093034.
53. WHO: Country & Technical Guidance - Coronavirus disease (COVID-19) [Internet]. [Citado 2020 Sept 1]. Disponible en: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance-publications?publicationtypes=df113943-c6f4-42a5-914f-0a0736769008>
54. Laboratory testing for 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in suspected human cases [Internet]. [Citado 2020 Sept 1]. Disponible en: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/10665-331501>
55. Actualización de la Definición Operacional de Caso Sospechoso de Enfermedad Respiratoria Viral [Internet]. [Citado 2020 Sept 1]. Disponible en: https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/573732/Comunicado_Oficial_DOC_sospechoso_ERV_240820.pdf
56. Lineamiento Estandarizado para la Vigilancia Epidemiológica y por Laboratorio de la enfermedad respiratoria viral | Secretaría de Salud | Gobierno | gob.mx [Internet]. [Citado 2020 Sept 1]. Disponible en: <https://www.gob.mx/salud/documentos/lineamiento-estandarizado-para-la-vigilancia-epidemiologica-y-por-laboratorio-de-la-enfermedad-respiratoria-viral>
57. Caruana G, Croxatto A, Coste AT, Opota O, Lamoth F, Jatón K, et al. Diagnostic strategies for SARS-CoV-2 infection and interpretation of microbiological results. *Clin Microbiol Infect*. 2020;26(9):1178-82.
58. Vogels CBF, Brito AF, Wylie AL, Fauver JR, Ott IM, Kalinich CC, et al. Analytical sensitivity and efficiency comparisons of SARS-CoV-2 qRT-PCR primer-probe sets [Internet]. *Infectious Diseases (except HIV/AIDS)*; 2020 abr [Citado 2020 Sept 1]. Disponible en: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.03.30.20048108>
59. Park M, Won J, Choi BY, Lee CJ. Optimization of primer sets and detection protocols for SARS-CoV-2 of coronavirus disease 2019 (COVID-19) using PCR and real-time PCR. *Exp Mol Med*. 2020;52(6):963-77.
60. WHO reference laboratories providing confirmatory testing for COVID-19 [Internet]. [citado 1 de septiembre de 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/m/item/who-reference-laboratories-providing-confirmatory-testing-for-covid-19>
61. Jamshaid H, Zahid F, Din IU, Zeb A, Choi HG, Khan GM, Din FU. Diagnostic and Treatment Strategies for COVID-19. *AAPS PharmSciTech* 3;21(6):222.
62. Chest CT Findings of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *J Coll Physicians Surg Pak*. 2020;30(1):53-5.
63. Kanne JP, Little BJ, Chung JH, Elicker BM, Ketali LH. Essentials for Radiologists on COVID-19: An Update—Radiology Scientific Expert Panel. *Radiology*. 2020;296(2):E113-4.
64. Prokop M, van Everdingen W, van Rees Vellinga T, Quarles van Ufford H, Stöger L, Beenen L, et al. CO-RADS: A Categorical CT Assessment Scheme for Patients Suspected of Having COVID-19—Definition and Evaluation. *Radiology*. 2020;296(2):E97-104.
65. Simpson S, Kay FU, Abbara S, Bhalla S, Chung JH, Chung M, et al. Radiological Society of North America Expert Consensus Statement on Reporting Chest CT Findings Related to COVID-19. Endorsed by the Society of Thoracic Radiology, the American College of Radiology, and RSNA. *Radiol Cardiothorac Imaging*. 2020;2(2):e200152.
66. Wasilewski P, Mruk B, Mazur S, Póltorak-Szymczak G, Sklinda K, Walecki J. COVID-19 severity scoring systems in radiological imaging - a review. *Pol J Radiol*. 2020;85(1):361-8.
67. Wong HYF, Lam HYS, Fong AH-T, Leung ST, Chin TW-Y, Lo CSY, et al. Frequency and Distribution of Chest Radiographic Findings in Patients Positive for COVID-19. *Radiology*. 2020;296(2):E72-8.
68. Hanson KE, Barker AP, Hillyard DR, Gilmore N, Barrett JW, Orlandi RR, et al. Self-Collected Anterior Nasal and Saliva Specimens versus Healthcare Worker-Collected Nasopharyngeal Swabs for the Molecular Detection of SARS-CoV-2. *J Clin Microbiol*. 2020;JCM.01824-20.
69. Singh D, Kumar V, Vaishali, Kaur M. Classification of COVID-19 patients from chest CT images using multi-objective differential evolution-based

- convolutional neural networks. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2020;39(7):1379-89.
70. Siemieniuk RA, Bartoszko JJ, Ge L, Zeraatkar D, Izcovich A, Pardo-Hernandez H, et al. Drug treatments for covid-19: living systematic review and network meta-analysis. *BMJ.* 2020;m2980.
 71. Propuesta tratamiento COVID19.pdf [Internet]. [Citado 2020 Sept 1]. Disponible en: http://sidss.salud.gob.mx/site2/docs/Propuesta_tratamiento_COVID19.pdf
 72. Sodhi M, Ermanan M. Safety of Ibuprofen in Patients With COVID-19. *Chest.* 2020;158(1):55-6.
 73. Rinott E, Kozer E, Shapira Y, Bar-Haim A, Youngster I. Ibuprofen use and clinical outcomes in COVID-19 patients. *Clin Microbiol Infect.* 2020;26(9):1259.e5-1259.e7.
 74. OMS: Ibuprofeno y COVID-19 [Internet]. [Citado 2020 Sept 1]. Disponible en: https://www.paho.org/pan/index.php?option=com_content&view=article&id=1352:ibuprofeno-y-covid-19&Itemid=442
 75. Cascella M, Rajnik M, Cuomo A, Dulebohn SC, Di Napoli R. Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19). En: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 [Citado 2020 Sept 1]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776/>
 76. Ledford H. Coronavirus breakthrough: dexamethasone is first drug shown to save lives. *Nature.* 2020;582(7813):469-469.
 77. Low-cost dexamethasone reduces death by up to one third in hospitalised patients with severe respiratory complications of COVID-19 | University of Oxford [Internet]. [Citado 2020 Ago 22]. Disponible en: <https://www.ox.ac.uk/news/2020-06-16-low-cost-dexamethasone-reduces-death-one-third-hospitalised-patients-severe>
 78. Heidary F, Gharebaghi R. Ivermectin: a systematic review from antiviral effects to COVID-19 complementary regimen. *J Antibiot (Tokyo).* 2020;73(9):593-602.
 79. Patel A, Desai S. Ivermectin in COVID-19 Related Critical Illness. *SSRN Electron J* [Internet]. 2020 [Citado 2020 Sept 1]; Disponible en: <https://www.ssrn.com/abstract=3570270>
 80. Radbel J, Narayanan N, Bhatt PJ. Use of Tocilizumab for COVID-19-Induced Cytokine Release Syndrome. *Chest.* 2020;158(1):e15-9.
 81. Lam S, Lombardi A, Ouanounou A. COVID-19: A review of the proposed pharmacological treatments. *Eur J Pharmacol.* 2020;886:173451.
 82. Song Y, Zhang M, Yin L, Wang K, Zhou Y, Zhou M, et al. COVID-19 treatment: close to a cure? A rapid review of pharmacotherapies for the novel coronavirus (SARS-CoV-2). *Int J Antimicrob Agents.* 2020;56(2):106080.
 83. COVID-19 Treatment Guidelines [Internet]. [Citado 2020 Sept 1]. Disponible en: <https://files.covid19treatmentguidelines.nih.gov/guidelines/covid19treatmentguidelines.pdf>
 84. Sheahan TP, Sims AC, Graham RL, Menachery VD, Gralinski LE, Case JB, et al. Broad-spectrum antiviral GS-5734 inhibits both epidemic and zoonotic coronaviruses. *Sci Transl Med.* 2017;9(396):eaal3653.
 85. Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *The Lancet.* 2020;395(10236):1569-78.
 86. Ledford H. Evidence lags behind excitement over blood plasma as a coronavirus treatment. *Nature.* 2020;584(7822):505-505.
 87. COVID-19 (coronavirus) drugs: Are there any that work? [Internet]. [Citado 2020 Ago 27]. Disponible en: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/coronavirus/expert-answers/coronavirus-drugs/faq-20485627>
 88. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet.* 2020;395(10223):497-506.
 89. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020;323(11):1061.
 90. Cortegiani A, Ingoglia G, Ippolito M, Giarratano A, Einav S. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. *J Crit Care.* 2020;57:279-83.
 91. Arshad S, Kilgore P, Chaudhry ZS, Jacobsen G, Wang DD, Huitsing K, et al. Treatment with hydroxychloroquine, azithromycin, and combination in patients hospitalized with COVID-19. *Int J Infect Dis.* 2020;97:396-403.
 92. Hoffmann M, Mösbauer K, Hofmann-Winkler H, Kaul A, Kleine-Weber H, Krüger N, Gassen NC, Müller MA, Drosten C, Pöhlmann S. Chloroquine does not inhibit infection of human lung cells with SARS-CoV-2. *Nature.* 2020;585(7826):588-590.
 93. Chloroquine or Hydroxychloroquine | Coronavirus Disease COVID-19 [Internet]. COVID-19 Treatment Guidelines. [Citado 2020 Ago 27]. Disponible en: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/antiviral-therapy/chloroquine-or-hydroxychloroquine-with-or-without-azithromycin/>
 94. Cavalcanti AB, Zampieri FG, Rosa RG, Azevedo LCP, Veiga VC, Avezum A, et al. Hydroxychloroquine with or without Azithromycin in Mild-to-Moderate Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;NEJMoa2019014.
 95. Joyner MJ, Wright RS, Fairweather D, Senefeld JW, Bruno KA, Klassen SA, et al. Early safety indicators of COVID-19 convalescent plasma in 5000 patients. *J Clin Invest.* 2020;10.1172/JCI140200.
 96. In the News: Coronavirus and “Alternative” Treatments [Internet]. NCCIH. [Citado 2020 Ago 27]. Disponible en: <https://www.nccih.nih.gov/health/in-the-news-coronavirus-and-alternative-treatments>
 97. Caulfield T. Pseudoscience and COVID-19 — we’ve had enough already. *Nature.* 2020;d41586-020-01266-z.
 98. Nadkarni GN, Lala A, Bagiella E, Chang HL, Moreno P, Pujadas E, et al. Anticoagulation, Mortality, Bleeding and Pathology Among Patients Hospitalized with COVID-19: A Single Health System Study. *J Am Coll Cardiol.* 2020;S0735109720364081.
 99. Kollias A, Kyriakoulis KG, Dimakakos E, Poulakou G, Stergiou GS, Syrigos K. Thromboembolic risk and anticoagulant therapy in COVID-19 patients: emerging evidence and call for action. *Br J Haematol.* 2020;189(5):846-7.
 100. Lin L, Lu L, Cao W, Li T. Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection—a review of immune changes in patients with viral pneumonia. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9(1):727-32.
 101. Jackson LA, Anderson EJ, Roupael NG, Roberts PC, Makhene M, Coler RN, et al. An mRNA Vaccine against SARS-CoV-2 — Preliminary Report. *N Engl J Med.* 2020;NEJMoa2022483.
 102. Folegatti PM, Ewer KJ, Aley PK, Angus B, Becker S, Belij-Rammerstorfer S, et al. Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial. *The Lancet.* 2020;396(10249):467-78.
 103. Pascarella G, Strumia A, Piliogis C, Bruno F, Del Buono R, Costa F, et al. COVID-19 diagnosis and management: a comprehensive review. *J Intern Med.* 2020;288(2):192-206.
 104. O’Carroll O, MacCann R, O’Reilly A, Dunican EM, Feeney ER, Ryan S, et al. Remote monitoring of oxygen saturation in individuals with COVID-19 pneumonia. *Eur Respir J.* 2020;56(2):2001492.
 105. IHME | COVID-19 Projections [Internet]. Institute for Health Metrics and Evaluation. [citado 27 de agosto de 2020]. Disponible en: <https://covid19.healthdata.org/>
 106. Gandhi M, Beyrer C, Goosby E. Masks Do More Than Protect Others During COVID-19: Reducing the Inoculum of SARS-CoV-2 to Protect the Wearer. *J Gen Intern Med* [Internet]. 31 de julio de 2020 [Citado 2020 Ago 27]; Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s11606-020-06067-8>
 107. Wang X, Ferro EG, Zhou G, Hashimoto D, Bhatt DL. Association Between Universal Masking in a Health Care System and SARS-CoV-2 Positivity Among Health Care Workers. *JAMA.* 2020;324(7):703.