

Patología clínica, diagnóstico y tratamiento en la infección por SARS-CoV-2

Clinical pathology, diagnostic and treatment in SARS-CoV-2 infection

Eduardo Mucito-Varela¹, Ricardo Arturo Osorio-Juárez², Roberto Rosales-Reyes³ y Luis Enrique Jiménez-Hernández^{1*}

Resumen

El SARS-CoV-2 es un nuevo virus que causa la enfermedad denominada COVID-19. Este virus ha generado hasta el 7 de julio de 2020 12 millones de contagios y más de 550 000 muertes en todo el mundo. Se sabe que la tasa de transmisión es muy alta y su origen está relacionado con una especie del murciélago. Sin embargo, la información científica relacionada con la COVID-19 cambia rápidamente, por lo que este trabajo tiene como objetivo aportar información reciente y relacionada con el desarrollo de la respuesta inflamatoria exacerbada, que con frecuencia causa falla orgánica múltiple y muerte del paciente. La rápida identificación de los individuos infectados es clave para detener la propagación de esta enfermedad y en los casos más graves establecer estrategias que permitan la reducción de la infección y del riesgo de muerte. En esta revisión, hemos considerado los últimos hallazgos recopilados de los estudios clínicos, pruebas diagnósticas y de tratamiento para COVID-19. La información presentada en este trabajo contribuirá al entendimiento de esta enfermedad.

Palabras clave: Patología Clínica; Diagnóstico; Terapéutica; SARS-CoV-2, COVID-19

Abstract

SARS-CoV-2 is a new virus causing an infection and illness referred to as COVID-19. As of July 7th of 2020, this virus has been associated worldwide with over 12 million of infections and more than 550,000 deaths. Transmission rate of SARS-CoV-2 in the population is high, and the origin of this coronavirus appears to be related to some species of the bat. However, scientific information related to the pathogenesis, and immune response to COVID-19 changes rapidly, which is why the aim of this work is to provide recent information related to an exacerbated inflammatory immune response which causes multiorgan failure and patient death. The timely identification of infected individuals will be key to stop the spread of infection and in severe cases to establish optimal strategies to reduce the risk of death in critically ill patients. In this review, we have considered the latest findings collected from the clinical studies, diagnostic tests, and treatment for COVID-19. Information presented here will help to the better understanding of this disease.

Keywords: Pathology, Clinical; Diagnosis; Therapeutics; SARS-CoV-2, COVID-19

En diciembre de 2019, en la ciudad de Wuhan en China, se identificó un nuevo virus de la familia de los coronavirus que tiene la capacidad de infectar humanos y generar el síndrome respiratorio agudo severo (SARS).¹ Su análisis genómico mostró una homología cercana a

82% a nivel del RNA con el primer coronavirus causante de SARS (SARS-CoV), por lo que se le denominó SARS-CoV-2.² La Organización Mundial de la Salud (OMS) la denominó enfermedad por coronavirus del 2019 (*coronavirus disease 2019*: COVID-19) y el 11 de

¹Universidad del Valle de México, Campus Coyoacán, Escuela de Ciencias de la Salud y Medicina, Coordinación de la Licenciatura en Químico Farmacéutico Biotecnólogo; ²Universidad Nacional Autónoma de México, Centro de Investigación en Políticas, Población y Salud; ³Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Medicina, Unidad de Investigación en Medicina Experimental, Laboratorio de Infectología, Microbiología e Inmunología Clínicas. Ciudad de México, México

Correspondencia:

Luis Enrique Jiménez Hernández
E-mail: luis.jimenezh@uvmnet.edu

Fecha de recepción: 04/06/2020

Fecha de aceptación: 10/07/2020
DOI: 10.24875/RMIMSS.M20000141

Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2020;58 Supl 2: S292-300
<http://revistamedica.imss.gob.mx/>

2448-5667 / © 2020 Instituto Mexicano del Seguro Social. Publicado por Permayer. Éste es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

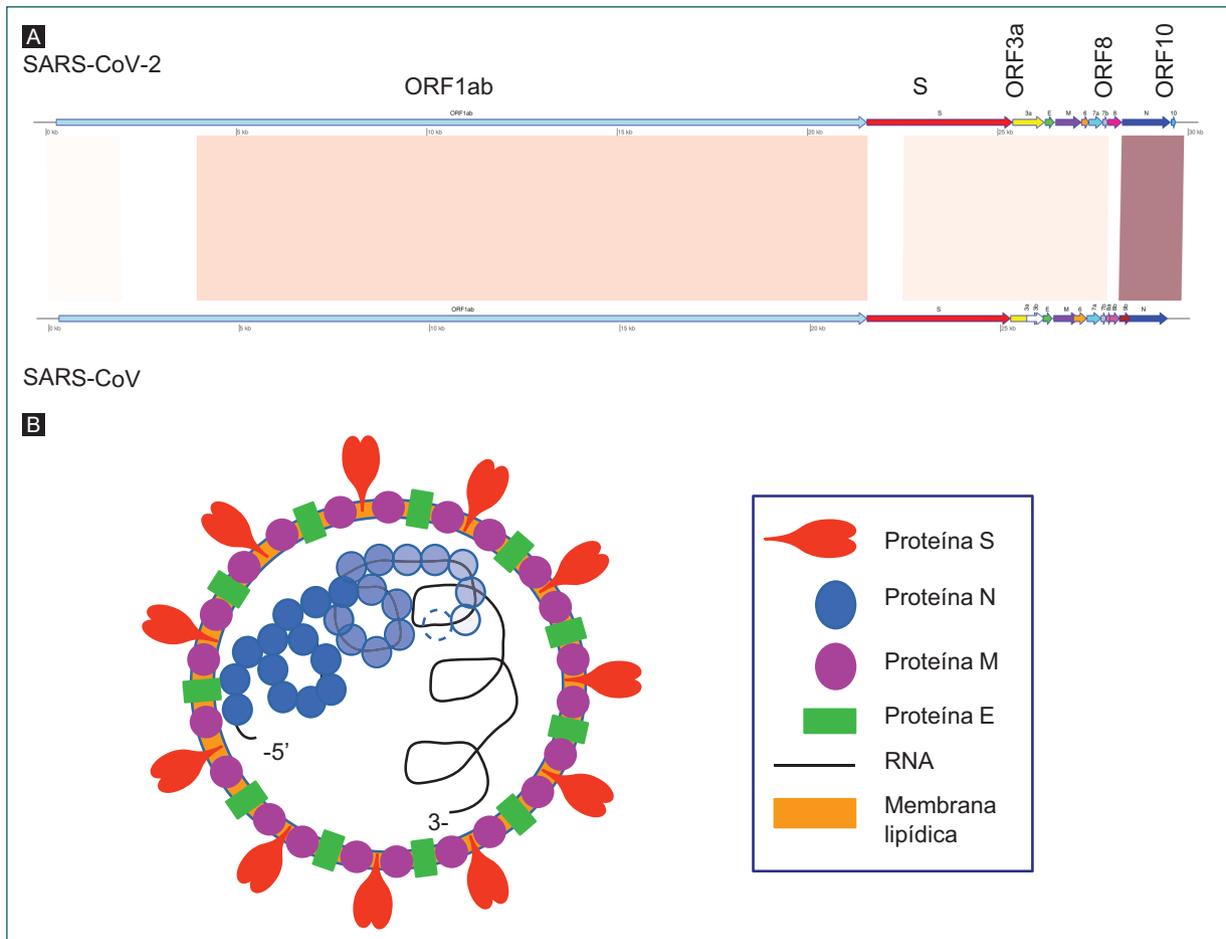


Figura 1. Ilustración de la organización del genoma y estructura de SARS-CoV-2. **A:** representación esquemática donde se observa la comparación del genoma de SARS-CoV-2 con SARS-CoV. Representación esquemática del alineamiento de los genomas que se han publicado en la base de datos de la *National Center for Biotechnology Information* (números de acceso: NC_045512.2 y NC_004718.3 respectivamente). Las flechas indican la orientación del marco de lectura. Las bandas de color que conectan a ambos genomas señalan las regiones de homología. La intensidad de color esquematiza el grado de similitud a nivel de la secuencia de nucleótidos. La comparación se realizó con BLASTN y la ilustración fue diseñada en R con la ayuda de la paquetería GenoPlotR. ORF1ab: marco de lectura abierto del gen *1ab*; S: secuencia codificante de glicoproteína de membrana; ORF3a: marco de lectura abierto del gen *3a*; ORF8: marco de lectura abierto del gen *8*; ORF10: marco de lectura abierto del gen *10*. **B:** ilustración en la que se esquematiza la estructura del virión; en ella se representan las principales proteínas de envoltura y de la nucleocápside.

febrero de 2020 fue oficialmente reconocido como el agente causal de la epidemia que actualmente nos afecta. A diferencia del SARS-CoV, SARS-CoV-2 tiene una tasa de transmisión muy alta. Hasta el 7 de julio, este virus había infectado a 12 000 000 de individuos y provocado la muerte de 550 000 en 216 países.³

Genómica del SARS-CoV-2

El SARS-CoV-2 está genéticamente relacionado con el SARS-CoV.² Los coronavirus son virus conformados por un genoma de RNA de polaridad positiva, poseen

una nucleocápside helicoidal y una envoltura lipídica. Su genoma tiene un tamaño de 30 Kb y codifica para 11 genes que se traducen en 26 proteínas diferentes (Fig. 1A).⁴ El transcriptoma de SARS-CoV-2 muestra que además del mRNA de las proteínas canónicas, se transcriben varios RNAs reguladores que resultan de procesos de recombinación genómica y cuya función es desconocida.⁵ La envoltura lipídica proviene de la membrana celular del hospedero a la que se le incorporan proteínas virales de envoltura (E), de membrana (M) y de la espícula (S) (Fig. B). El virus utiliza la proteína S para reconocer al receptor de la enzima

Cuadro I. Genes asociados en los procesos de replicación, transcripción y traducción de SARS-CoV-2

Gen	Función de la proteína/péptido
<i>Nsp2</i>	Posible regulador traduccional
<i>Nsp3</i>	Participa junto con <i>Nsp4</i> en la replicación viral
<i>Nsp4</i>	Participa junto con <i>Nsp3</i> en la replicación viral
<i>Nsp5</i>	Proteínasa tipo 3C, permite generar péptidos maduros
<i>Nsp7</i>	Subunidad de RNA primasa
<i>Nsp8</i>	Subunidad de RNA primasa
<i>Nsp9</i>	Proteína involucrada en la replicación del genoma viral
<i>Nsp10</i>	Proteína reguladora de la transcripción
<i>Nsp12</i>	RNA polimerasa
<i>Nsp13</i>	Helicasa, participa en la replicación del genoma viral
<i>Nsp14</i>	Exonucleasa 3'-5'
<i>Nsp15</i>	Endo RNAsa
<i>Nsp16</i>	2'-O-ribosa metiltransferasa, participa en el proceso de transcripción

Fuente: adaptación de la información consultada en el sitio del Instituto Suizo de Bioinformática⁷

Cuadro II. Genes involucrados en la señalización y el ensamblado del virión

Gen	Función de la proteína/péptido
<i>Nsp1</i>	Inhíbe a la subunidad 40S del ribosoma
<i>Nsp3</i>	Inhíbe la producción de IFN-I y bloquea la señalización de NFκB
<i>Nsp6</i>	Participa en la formación de autofagosomas
<i>Nsp11</i>	Función desconocida
<i>N</i>	Participa en la transcripción, replicación y ensamblado del virión
<i>E</i>	Participa en el ensamblado del virión. Induce apoptosis.
<i>M</i>	Participa en el ensamblado del virión
<i>S</i>	Glicoproteína de membrana, interacciona con el receptor ACE2 celular
<i>ORF3a</i>	Formación de canales de potasio, induce apoptosis y bloquea a IFN-I
<i>ORF6</i>	Posible determinante de virulencia, induce apoptosis
<i>ORF7a</i>	Proteína indispensable en la infección
<i>ORF7b</i>	Función desconocida
<i>ORF8</i>	Facilita la interacción del virión con el hospedero, inhibidor de IFN-I
<i>ORF10</i>	Función desconocida

Fuente: adaptación de la información consultada en el sitio del Instituto Suizo de Bioinformática⁷

convertidora de angiotensina 2 (ACE2)⁶ e invadir a las células del hospedero, además, es la responsable de la forma de corona, característica del virión visto al microscopio y de la que deriva su nombre. La función de las proteínas codificadas en el genoma de SARS-CoV-2 fue inferida por homología con las proteínas de SARS-CoV (Cuadros I y II).^{5,7}

Los coronavirus infectan a una gran variedad de animales silvestres, entre ellos murciélagos, felinos, serpientes, dromedarios, cerdos y vacas.⁵ El origen más próximo del SARS-CoV-2 son los coronavirus que infectan al murciélago RaTG13 (*Rhinolophus affinis*) y al pangolín (*Manis javanica*). La similitud global del genoma de SARS-CoV-2 con el genoma del coronavirus de pangolín es del 91%, mientras que la del coronavirus de RaTG13 es del 96%.² La secuencia de unión a receptor (RBD) de la proteína S de los coronavirus que infectan naturalmente al pangolín tiene una similitud de 97.5% con la proteína S del SARS-CoV-2, mientras que con la de coronavirus de murciélagos es de 96.7%, lo que sugiere que el pangolín podría ser una

especie más próxima al SARS-CoV-2.⁸ No obstante, su origen exacto es aún desconocido, este virus tiene características genéticas únicas que sugieren una selección previa en un hospedero animal aún no identificado o en algunos seres humanos que tuvieron contacto con un virus ancestro del SARS-CoV-2 y que podrían haber tenido infecciones endémicas con poca transmisibilidad en el sitio de origen.²

Fisiopatología

El cuadro clínico de COVID-19 incluye fiebre (87.9%), tos seca (67.7%), fatiga (38.1%), producción de esputo (33.4%), sensación de falta de aire (18.6%), dolor de garganta (13.9%), dolor de cabeza (13.6%), mialgias y artralgias (14.8%), escalofríos (11.4%), náusea, vómito, congestión nasal, diarrea y hemoptisis (<5%).¹ El periodo de incubación es de 5-6 días, aunque puede llegar hasta 14 días. En general, el 80% de los

Cuadro III. Hallazgos de laboratorio de pacientes con COVID-19

Muestra	Examen	Hallazgos en pacientes graves	Referencia
ST	BH	Leucocitosis, neutrofilia, linfopenia	1,9
Su	QS	Dímero-D (> 200 mg/L); Azoemia, ↑Ck-MB, ↑LDH, ↑AST, ↑ALT, ↑Bilirrubina, ↑Procalcitonina, ↑CRP-U, ↑Ferritina	1,9
	Se	↑IL2, ↑IL7, ↑IL10, ↑GCSF, ↑IP10, ↑MCP1, ↑MIP1A, ↑TNFα.	1
Plasma	Se	↑IL2, ↑IL6, ↑IL10, ↑TNFα.	9
CM	TRL	↓Linfocitos T CD4, ↓Linfocitos T CD8, ↓Linfocitos Treg	9
ABA	TG	Sobreexpresados: CCXL2, TGFB2, CCL3L1, CXCL6, CCL8, SCGB3A1, TNFSF10, CCL2, CXCL1, IL33 Subexpresados: GRN, CXCL16	11
GB	TG	Sobreexpresados: IL10, CXCL10, TNFSF10, NRG1, TIMP1, CTSB, CTSZ, CTSD, CTSL, DDIT4, RRAS, TP53I3, STEAP3. Subexpresados: GDF11, CCL4, CMTM2, CXCL8, IFNG, NTRK1, IGFBP3	11
Biopsia de pulmón	H	Pulmón: Edema, descamación de epitelio alveolar, formación de membrana hialina, infiltrado de linfocitos, células sinciciales multinucleadas, fibrosis intersticial y exudado fibrinoide intra-alveolar. El efecto citopático en los neumocitos, citoplasma anfófilico granular.	10

ST: sangre total; Su: suero; TG: transcriptogenómica; ABA: aspirado broncoalveolar; BH: biometría hemática; QS: química sanguínea; TRL: tipificación y recuento de linfocitos; GB: glóbulos blancos; Se: serología; H: histopatología; CM: citometría; CRP-U: proteína C reactiva ultrasensible; Treg: linfocitos T reguladores; Ck: citocinas; Ck-MB: creatina cinasa; AST: aspartato transaminasa; ALT: alanina aminotransferasa; LDH: lactato deshidrogenasa; IL: interleucina; IFNG: interferon gamma

individuos desarrollan una enfermedad leve-moderada, en contraste, los individuos que desarrollan la versión grave presentan: neumonía, síndrome pulmonar agudo, coagulación intravascular diseminada,¹ disnea, frecuencia respiratoria de 30 respiraciones por minuto, saturación de oxígeno en sangre < 93%, índice de Kirby $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$, e infiltrados pulmonares > 50% de la superficie pulmonar (primeras 24-48h), falla respiratoria, choque séptico y falla multiorgánica (Fig. 2).⁹

Este cuadro va acompañado por un aumento de citocinas proinflamatorias y una disminución de linfocitos T circulantes (Cuadro III). El establecimiento de linfopenia puede ser consecuencia de la infiltración celular en el tejido pulmonar,¹⁰ o de la inducción de apoptosis.¹¹ Los linfocitos T CD8⁺ circulantes se encuentran hiperactivados, fenotipo que puede contribuir al incremento del daño tisular.¹⁰

El SARS-CoV-2 entra al tracto respiratorio a través de secreciones respiratorias de personas infectadas. En el pulmón, SARS-CoV-2 se replica en los neumocitos tipo II, en ellos, el virus reconoce a la molécula ACE2 a través de la proteína S. Los estudios cristalográficos muestran que la afinidad de unión de la proteína S de SARS-CoV-2 al receptor ACE2 es de 10 a 20 veces mayor que la de SARS-CoV, lo que podría explicar la mayor capacidad de propagación de este virus.¹² Una vez que la proteína S de SARS-CoV-2 se

une al receptor es cortada por proteasas del hospedero para facilitar la fusión de las membranas y entrada del virión a la célula,² junto con la replicación viral se inicia la producción de citocinas pro-inflamatorias y quimioquinas como IL-1β, IFN-γ, CXCL10/IP-10, MCP-1, IL-4 e IL-10, la activación de linfocitos T CD8⁺ y la producción de anticuerpos IgM e IgG (Fig. 3).⁹

Los coronavirus generan una disminución de la producción de interferón tipo I (IFN-I),¹³ sin embargo, se desconoce si SARS-CoV-2 usa este mismo mecanismo. Los datos de expresión génica muestran una tendencia a la disminución de la producción y respuesta a IFN-I en muestras de exudado broncoalveolar de pacientes con COVID-19, aunque no se observa significancia estadística.¹¹ Recientemente, se observó que en células VeroE6 pre-tratadas con IFN-I se disminuyó la eficiencia de infección de SARS-CoV-2, pero no de SARS-CoV,¹⁴ en este sentido, la disminución de IFN-I podría favorecer la replicación del virus, confiriéndole la capacidad de diseminarse, contribuyendo así a la patogenia de la enfermedad pulmonar, probablemente mediante la disminución de expresión de ACE2, ya que este receptor es expresado en respuesta a IFN-I.¹⁵ La disminución de la expresión de ACE2 es contraproducente en la patogenia de la enfermedad debido a que se perdería el efecto vasodilatador, pero se mantendrían valores de presión elevados que dañarían al endotelio y

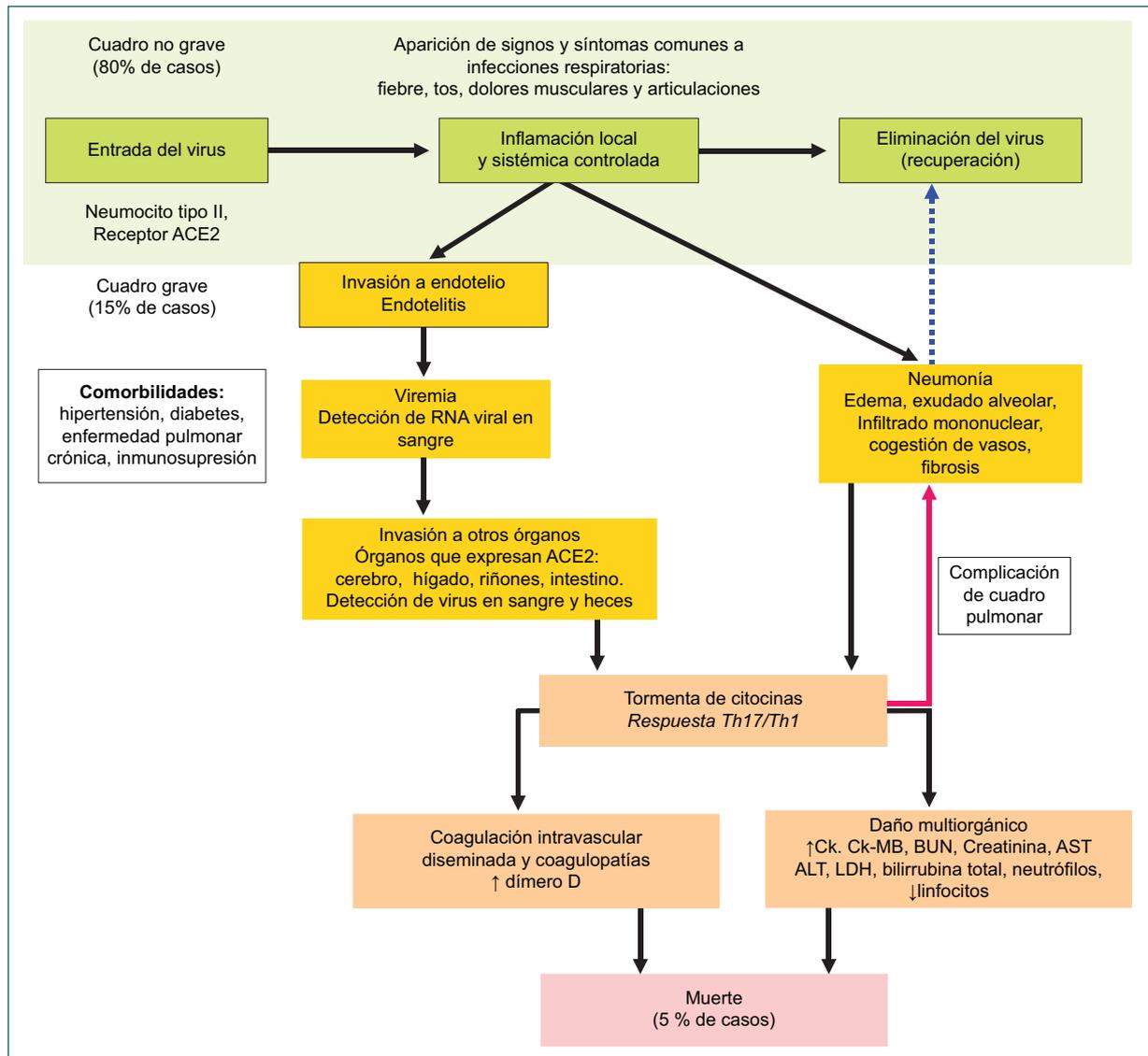


Figura 2. Esquematación de la patogenia del SARS CoV 2.

La enfermedad de COVID-19 se genera cuando el virus SARS-CoV-2 causa una infección pulmonar; en ella, el 80% de los pacientes desarrollan una respuesta inflamatoria local moderada que permite eliminar al virus; no obstante, el 20% restante sufrirá de las formas moderadas a graves que pueden culminar en la muerte. La presencia de comorbilidades favorece las formas graves. El virus también puede dañar el endotelio, ocasionando una inflamación descontrolada, diseminación sistémica y daño multiorgánico. Las flechas negras indican el curso normal de la infección por SARS-CoV-2, la flecha roja indica una complicación del cuadro pulmonar y la flecha azul la recuperación del paciente. ACE2: enzima convertidora de angiotensina 2; Th17: linfocitos Th17; Th1: linfocitos Th1; Ck: citocinas; Ck-MB: creatina cinasa; BUN: nitrógeno ureico en sangre; AST: aspartato transaminasa; ALT: alanina aminotransferasa; LDH: lactato deshidrogenasa.

contribuirían a la lesión pulmonar. Las comorbilidades podrían afectar la señalización del IFN-I, pues la terapia combinada con IFN-I en pacientes con SARS y MERS (Síndrome Respiratorio de Oriente Medio) no resultó efectiva.¹⁶ Esto mismo podría resultar para SARS-CoV-2, de hecho, en un grupo de pacientes adultos con alta prevalencia de diabetes e hipertensión, la

terapia con IFN-I no mostró mejoría y la letalidad fue del 100%.¹⁷ Adicionalmente, se ha reportado en pacientes hipertensos y diabéticos tratados con metformina que el tratamiento con IFN-I podría aumentar la presión pulmonar. Por el contrario, en pacientes pediátricos que no presentan comorbilidades, la terapia con interferón parece ser efectiva, además de que la

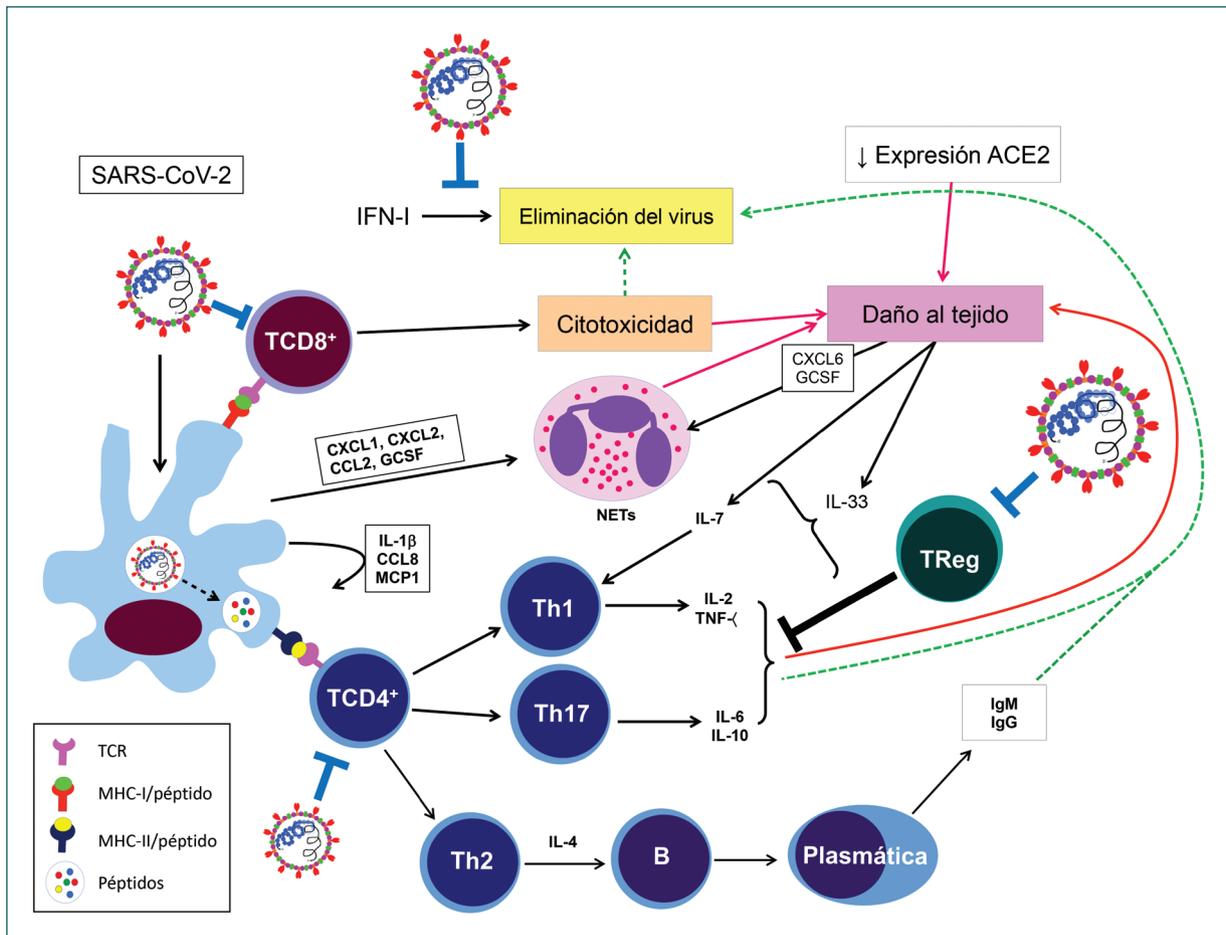


Figura 3. Ilustración de los eventos moleculares de la respuesta inmune hacia SARS-CoV-2 cuando se genera la forma grave de COVID-19.

La replicación de SARS-CoV-2 disminuye la respuesta inmune mediada por el interferón de tipo I, este evento provoca que el virus replique fácilmente en el pulmón, donde se favorece su diseminación a otros órganos, con la consecuente transmisión entre individuos cercanos. Las flechas negras indican el curso normal de la infección por SARS-CoV-2, las flechas rojas indican las contribuciones al daño tisular, las flechas azules indican las comorbilidades en la replicación viral y las flechas verdes los eventos que contribuyen a la resolución de la infección. ACE2: enzima convertidora de angiotensina 2; Th1: linfocitos Th1; Th2: linfocitos Th2; Th17: linfocitos Th17; TCD4⁺: Linfocitos T CD4⁺; TCD8⁺: Linfocitos T CD8⁺; B: Linfocitos B; Plasmática: Células productoras de anticuerpos; TCR: Receptor del linfocito T; MHC-I: Moléculas del complejo principal de histocompatibilidad de clase I; MHC-II: Moléculas del complejo principal de histocompatibilidad de clase II.

manifestación de COVID-19 es de ligera a moderada.¹⁸ Finalmente, se ha observado que la metformina inhibe la respuesta a IFN-I en linfocitos T CD4,¹⁹ lo que se traduciría en una viremia mayor.

El ACE2 es expresado en cerebro, hígado, riñones, corazón e intestino,²⁰ lo que correlaciona con la presencia de SARS-CoV-2 en sangre, líquido cefalorraquídeo y heces.²¹ La detección de SARS-CoV-2 en líquidos corporales extra-pulmonares es baja e inconsistente entre estudios por lo que se requiere más investigación para confirmar estos hallazgos. Por otra parte, algunos pacientes han reportado: anosmia,

hipogeusia, parestesia, alteración de conciencia y epilepsia. No se descarta la posibilidad de que los síntomas neurológicos deriven del compromiso pulmonar o viceversa, y que originen hipoxia, acidosis metabólica y pulmonar.²² Sin embargo, el reporte de meningoencefalitis asociada a la infección por SARS-CoV-2²¹ debe considerar un posible neurotropismo.

La edad incrementa la probabilidad del desarrollo de enfermedades crónicas, estados inmunológicos suprimidos, deterioro vascular y daño en órganos vitales como pulmón, cerebro y corazón. De hecho, la expresión del receptor ACE2 incrementa con la edad.²³

Diagnóstico molecular

El diagnóstico de COVID-19 se realiza mediante la obtención de la historia clínica, antecedentes epidemiológicos, pruebas de imagen y de laboratorio. El genoma viral se detecta mediante sondas tipo FRET específicas para el gen *orf1ab* que codifica para RNA polimerasa, o bien de los genes que codifican para las proteínas E o N en una reacción de RT-PCR a partir de las secreciones del aparato respiratorio. Actualmente, se está evaluando a la PCR digital en emulsión (dd-PCR) por su capacidad para detectar muestras con menor carga viral. La amplificación isotérmica en asa (RT-LAMP) reduce el tiempo y facilita su lectura (resultados colorimétricos o cambios de turbidez).²⁴ La combinación de plataformas electrónicas como “CARMEN” y “SHERLOCK” y el uso de herramientas moleculares como CRISPR-Cas prometen diferenciar simultáneamente a los virus asociados en humanos, reduciendo tiempo y costos.²⁵

Tratamientos

Dada la tendencia a superar las capacidades de los sistemas de salud, es urgente la búsqueda y diseño de estrategias terapéuticas que mitiguen los efectos del SARS-CoV-2. El uso de metronidazol disminuye los niveles de IL-6, IL-8, TNF- α , IL1-b, IL12, IFN γ , de la proteína C reactiva (CRP) y del número de neutrófilos, pero con aumento del número de linfocitos.²⁶ El tratamiento con tocilizumab (TCZ), mostró una disminución drástica de los niveles de la CRP (de 126.9 mg/L a 11.2 mg/L) y de IL-6, resultando en una mejoría notable de los pacientes.²⁷ El uso de TCZ y baricitinib podrían actuar como antivirales y anti-inflamatorios. Particularmente, baricitinib causó una mejoría en los pacientes tratados. Otros sugieren que la emetina podría reducir la entrada del virus e inhibir la síntesis del RNA viral. Adicionalmente, la cloroquina, hidroxicloroquina, clorpromazina, tamoxifeno y toremifeno podrían tener efectos antivirales.²⁸

Un estudio *in silico* entre diferentes fármacos y la RNA polimerasa de SARS-CoV-2 muestra una efectividad inhibitoria de ribavirina, sofosbuvir y demdisivir. Este tipo de análisis también permitió identificar motivos proteicos altamente conservados en diferentes coronavirus para diseñar fármacos que bloqueen sitios específicos de SARS-CoV-2 y evitar la infección.²⁹ Por otra parte, el uso de macaflavanona E, belachinal y vibsanol B también podrían disminuir la actividad de los canales iónicos generados por la proteína E de

SARS-CoV-2.³⁰ Otros han reportado a ribavirina y telbivudina, antibióticos (pirazinamida y aminosalicilato de sodio), vitaminas (vitamina B12 y la nicotinamida), anticonvulsivos, anticancerosos, broncodilatadores, vasoprotectores e incluso diuréticos.³¹ Por otro lado, la farmacología de sistemas y los análisis del interacción han permitido identificar a la melatonina, mercaptopurina y sirolimus.³² Recientemente, un grupo observó que el trasplante de células troncales mesenquimales ACE2⁺ aumenta significativamente la función pulmonar y disminuye los niveles séricos de CRP y de TNF- α , así como el número de células CD4⁺CXCR3⁺, CD8⁺CXCR3⁺ y NK CXCR3⁺.³³ También, se han utilizado anticuerpos neutralizantes contra otros miembros de la familia de coronavirus. La mayor parte de estos anticuerpos están diseñados para bloquear los sitios S1-RBD, S1-NTD (dominio N-terminal de la proteína S1) y la región S2 (subunidad S2). Particularmente, los anticuerpos obtenidos de pacientes recuperados de COVID-19 han tenido un impacto significativo en pacientes con COVID-19.³⁴ En este sentido, 4 anticuerpos monoclonales de origen humano muestran capacidad neutralizante.

Actualmente, no hay ninguna vacuna disponible para la prevención de COVID-19, no obstante, se encuentran en estudio seis candidatos a vacuna.³⁵

Conclusiones

El esfuerzo por entender la patología de la infección se ha traducido en el establecimiento de prácticas clínicas adecuadas para evitar el contagio y para mejorar las estrategias terapéuticas. No obstante, la alta letalidad en individuos de alto riesgo hace imprescindible el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas que generen un menor efecto colateral en el paciente. Así mismo, es importante determinar y validar nuevas moléculas que funcionen como biomarcadores que a su vez permitan definir la progresión y desenlace de la enfermedad. Finalmente, creemos que el extraordinario esfuerzo de la comunidad científica para el establecimiento de estrategias que permitan el desarrollo de una vacuna contra COVID-19 tendrá éxito muy pronto.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses potencial respecto a esta investigación, publicación o autoría de este artículo.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Referencias

- 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. *Lancet* [Internet]; 2020;395(10223):497–506. Fecha de consulta: 15 de Febrero de 2020. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
- Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, Holmes EC, Garry RF. The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nat Med* [Internet]. 2020;26(4):450–2. Fecha de consulta: 22 de marzo 2020. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0820-9>
- Organización Mundial de la Salud. Coronavirus disease (COVID-19) outbreak situation. Ginebra, Suiza: Organización Mundial de la Salud; 2020 [Internet]. [Última actualización 2020/07/07; Citado 2020, 07 de julio]. Disponible en: <https://covid19.who.int>
- Wu F, Zhao S, Yu B, Chen YM, Wang W, Song ZG, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature* [Internet]. 2020;579(7798):265–9. Fecha de consulta: 18 de Febrero 2020. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2008-3>
- Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol* [Internet]. 2019;17(3):181–92. Fecha de consulta: 03 de Abril de 2020. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41579-018-0118-9>
- 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* [Internet]. 17 de marzo de 2020; 2020;94(7):e00127-20. Fecha de consulta: 12 de Abril de 2020. Disponible en: <http://jvi.asm.org/content/94/7/e00127-20.abstract>
- Instituto Suizo de Bioinformática. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Instituto Suizo de Bioinformática. Swiss-Model Repository. Lausana, Suiza; 2020. [Internet]. [Última actualización 2020/06/24, Citado 2020 25 de junio]. Disponible en: <https://swissmodel.expasy.org>
- Zhang T, Wu Q, Zhang Z. Pangolin homology associated with 2019-nCoV. *bioRxiv* [Internet]. Fecha de consulta: 1° de Marzo de 2020. Disponible en: <http://biorxiv.org/content/early/2020/02/20/2020.02.19.950253.abstract>
- Chen G, Wu D, Guo W, Cao Y, Huang D, Wang H, et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest* [Internet]; 2020;130(5):2620–9. Fecha de consulta: 1° de Mayo de 2020. Disponible en: <https://doi.org/10.1172/JCI137244>
- Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med* [Internet]. 2020;8(4):420–2. Fecha de consulta: 18 de Abril de 2020. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32085846>
- Xiong Y, Liu Y, Cao L, Wang D, Guo M, Jiang A, et al. Transcriptomic characteristics of bronchoalveolar lavage fluid and peripheral blood mononuclear cells in COVID-19 patients. *Emerg Microbes Infect* [Internet]; 2020;9(1):761–70. Fecha de consulta: 17 de Abril de 2020. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1747363>
- Wrapp D, Wang N, Corbett KS, Goldsmith JA, Hsieh C-L, Abiona O, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science* (80-) [Internet]; 2020;367(6483):1260 LP–1263. Fecha de consulta: 13 de Marzo de 2020. Disponible en: <http://science.sciencemag.org/content/367/6483/1260.abstract>
- Totura AL, Baric RS. SARS coronavirus pathogenesis: host innate immune responses and viral antagonism of interferon. *Curr Opin Virol* [Internet]. 2012;2(3):264–75. Fecha de consulta: 16 de Marzo de 2020. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1879625712000715>
- Lokugamage KG, Schindewolf C, Menachery VD. SARS-CoV-2 sensitive to type I interferon pretreatment. *bioRxiv* [Internet]; 2020.03.07.982264. Fecha de consulta: 27 de Marzo de 2020. Disponible en: <http://biorxiv.org/content/early/2020/03/09/2020.03.07.982264.abstract>
- Ziegler CGK, Allon SJ, Nyquist SK, Mbano IM, Miao VN, Tzouanas CN, et al. SARS-CoV-2 Receptor ACE2 Is an Interferon-Stimulated Gene in Human Airway Epithelial Cells and Is Detected in Specific Cell Subsets across Tissues. *Cell* [Internet]. Fecha de consulta: 29 de Mayo de 2020. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0092867420305006>
- Al-Tawfiq JA, Momattin H, Dib J, Memish ZA. Ribavirin and interferon therapy in patients infected with the Middle East respiratory syndrome coronavirus: an observational study. *Int J Infect Dis* [Internet]; 2014;20:42–6. Fecha de consulta: 28 de Abril de 2020. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2013.12.003>
- Du Y, Tu L, Zhu P, Mu M, Wang R, Yang P, et al. Clinical Features of 85 Fatal Cases of COVID-19 from Wuhan: A Retrospective Observational Study. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. Fecha de consulta: 3 de Abril de 2020. Disponible en: <https://doi.org/10.1164/rccm.202003-0543OC>
- Qiu H, Wu J, Hong L, Luo Y, Song Q, Chen D. Clinical and epidemiological features of 36 children with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Zhejiang, China: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis* [Internet]. Fecha de consulta: 17 de Mayo de 2020. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30198-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30198-5)

19. Titov AA, Baker H V, Brusko TM, Sobel ES, Morel L. Metformin Inhibits the Type 1 IFN Response in Human CD4⁺ T Cells. *J Immunol* [Internet]. Fecha de consulta: 5 de Marzo de 2020. Disponible en: <http://www.jimmunol.org/content/early/2019/05/31/jimmunol.1801651.abstract>
20. Baig AM, Khaleeq A, Ali U, Syeda H. Evidence of the COVID-19 Virus Targeting the CNS: Tissue Distribution, Host–Virus Interaction, and Proposed Neurotropic Mechanisms. *ACS Chem Neurosci* [Internet]; 2020;11(7):995–8. Fecha de consulta: 1° de Abril de 2020. Disponible en: <https://doi.org/10.1021/acchemneuro.0c00122>
21. Moriguchi T, Harii N, Goto J, Harada D, Sugawara H, Takamino J, et al. A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. *Int J Infect Dis* [Internet]; 2020;94:55–8. Fecha de consulta: 13 de Mayo de 2020. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32251791>
22. Baig AM. Neurological manifestations in COVID-19 caused by SARS-CoV-2. *CNS Neurosci Ther* [Internet]; 2020;26(5):499–501. Fecha de consulta: 1° de mayo de 2020. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/cns.13372>
23. Santesmasses D, Castro JP, Zenin AA, Shindyapina A V, Gerashchenko M V, Zhang B, et al. COVID-19 is an emergent disease of aging. *medRxiv* [Internet]. Fecha de consulta: 20 de Abril de 2020. Disponible en: <http://medrxiv.org/content/early/2020/04/15/2020.04.15.20060095.abstract>
24. Yan C, Cui J, Huang L, Du B, Chen L, Xue G, et al. Rapid and visual detection of 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2) by a reverse transcription loop-mediated isothermal amplification assay. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2020; Fecha de consulta: 3 de Abril de 2020. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1198743X20301865>
25. Ackerman CM, Myhrvold C, Thakku SG, Freije CA, Metsky HC, Yang DK, et al. Massively multiplexed nucleic acid detection with Cas13. *Nature* [Internet]. 2020; Fecha de consulta: 2 de Mayo de 2020. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2279-8>
26. Gharebaghi R, Heidary F, Moradi M, Parvizi M. Metronidazole; a Potential Novel Addition to the COVID-19 Treatment Regimen. *Arch Acad Emerg Med* Vol 8, No 1 Contin Vol - 1022037/aaem.v8i1645 [Internet]. Fecha de consulta: 31 de Marzo de 2020. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7114714>
27. Luo P, Liu Y, Qiu L, Liu X, Liu D, Li J. Tocilizumab treatment in COVID-19: A single center experience. *J Med Virol* [Internet]. Fecha de consulta: 8 de Abril de 2020. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/jmv.25801>
28. Bleasel DM, Peterson MG. Emetine, Ipecac, Ipecac Alkaloids and Analogues as Potential Antiviral Agents for Coronaviruses. Vol 13, *Pharmaceuticals*. Fecha de consulta: 25 de Marzo de 2020. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7151655>
29. Robson B. Computers and viral diseases. Preliminary bioinformatics studies on the design of a synthetic vaccine and a preventative peptidomimetic antagonist against the SARS-CoV-2 (2019-nCoV, COVID-19) coronavirus. *Comput Biol Med* [Internet]; 2020;119:103670. Fecha de consulta: 26 de Febrero de 2020. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32209231>
30. Gupta MK, Vemula S, Donde R, Gouda G, Behera L, Vadde R. In-silico approaches to detect inhibitors of the human severe acute respiratory syndrome coronavirus envelope protein ion channel. *J Biomol Struct Dyn* [Internet]; 2020;1–11. Fecha de consulta: 19 de Abril de 2020. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32238078>
31. Kandeel M, Al-Nazawi M. Virtual screening and repurposing of FDA approved drugs against COVID-19 main protease. *Life Sci* [Internet]; 2020;251:117627. Fecha de consulta: 18 de Junio de 2020. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32251634>
32. Zhou Y, Hou Y, Shen J, Huang Y, Martin W, Cheng F. Network-based drug repurposing for novel coronavirus 2019-nCoV/SARS-CoV-2. *Cell Discov* [Internet]. 2020;6(1):14. Fecha de consulta: 30 de Marzo de 2020. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41421-020-0153-3>
33. Leng Z, Zhu R, Hou W, Feng Y, Yang Y, Han Q, et al. Transplantation of ACE2(-) Mesenchymal Stem Cells Improves the Outcome of Patients with COVID-19 Pneumonia. *Aging Dis* [Internet]; 2020;11(2):216–28. Fecha de consulta: 12 de Marzo de 2020. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32257537>
34. Jiang S, Hillyer C, Du L. Neutralizing Antibodies against SARS-CoV-2 and Other Human Coronaviruses. *Trends Immunol* [Internet]. 2020;41(5):355–9. Fecha de consulta: 04 de Mayo de 2020. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1471490620300570>
35. Caddy S. Developing a vaccine for covid-19. *BMJ* [Internet]; 2020;369:m1790. Fecha de consulta: 4 de Mayo de 2020. Disponible en: <http://www.bmj.com/content/369/bmj.m1790.abstract>

Cómo citar este artículo:

Mucito-Varela E, Osorio-Juárez RA, Rosales-Reyes R, Jiménez-Hernández LE. Patología clínica, diagnóstico y tratamiento en la infección por SARS-CoV-2. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2020;58 Supl 2:S292-300.