



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.



REVISTA MÉDICA CLÍNICA LAS CONDES

<https://www.journals.elsevier.com/revista-medica-clinica-las-condes>

Emergencia de SARS-CoV-2. Aspectos básicos sobre su origen, epidemiología, estructura y patogenia para clínicos

Emerging SARS-CoV-2. basic information about epidemiology, origin source, structure and pathogenicity of SARS-CoV-2 for clinicians

Jeannette Dabanch^a✉

^a Médico Internista Infectóloga, Hospital Clínico de la Universidad de Chile. Santiago, Chile.

Programa de Enfermedades Infecciosas del Adulto. Profesora Titular de Medicina. Facultad de Medicina, Universidad de Valparaíso. Valparaíso, Chile.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del

Artículo:

Recibido: 20 10 2020.

Aceptado: 16 12 2020.

Palabras clave:

SARS-CoV-2; SARS-CoV;
MERS-CoV; COVID-19;
Chile.

Key words:

SARS-CoV-2; SARS-CoV;
MERS-CoV; COVID-19;
Chile

RESUMEN

SARS-CoV-2 es el tercer coronavirus que emerge en las últimas dos décadas y produce la enfermedad denominada COVID-19 (enfermedad infecciosa por coronavirus 2019). Ha demostrado ser fácilmente transmisible entre humanos con una rápida diseminación mundial y declarada como pandemia el 11 de marzo 2020. A la fecha ha causado millones de casos y muertes, interrupción de servicios sanitarios y severas consecuencias sociales, económicas y políticas en todos los países. Los estudios filogenéticos lo relacionan con SARS-CoV presentes en murciélagos. Comparte características de patogenicidad con sus parientes más cercanos, SARS-CoV y MERS-CoV. 15 a 20% de los afectados presentan cuadros graves. A la fecha no se cuenta con antivirales efectivos ni vacunas. Para un adecuado control se hace imprescindible dilucidar aspectos epidemiológicos, moleculares y de patogenicidad. En esta revisión se presenta información básica sobre epidemiología, origen, estructura y patogenia de SARS-CoV-2.

SUMMARY

SARS-CoV-2 is the third coronavirus emerging in the last two decades producing a disease denominated COVID-19 (infectious disease by coronavirus 2019). It has demonstrated to be easily transmissible between humans with a fast world wide dissemination and declared a pandemic in March 11, 2020. Up to date it has caused millions of cases, deaths, disruptions in medical services and severe social, political and economic consequences, all around the globe. Phylogenetic studies relate it to SARS-CoV present in bats. It shares pathogenic characteristics with its close relatives, SARS-CoV and MERS-CoV. 15 to 20% of the patients develop a severe clinical course. Up to date there are no effective antiviral drugs or vaccines. For an adequate control it is essential to learn about epidemiological, pathogenic and molecular aspects. In this review some basic information about epidemiology, origin source, structure and pathogenicity of SARS-CoV-2 is presented.

✉ Autor para correspondencia

Correo electrónico: jeannettedabanch@gmail.com

<https://doi.org/10.1016/j.rmcl.2020.12.003>

e-ISSN: 2531-0186/ ISSN: 0716-8640/© 2019 Revista Médica Clínica Las Condes.

Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND

(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



INTRODUCCIÓN

La emergencia y reemergencia de patógenos constituyen una amenaza constante para la seguridad de la humanidad y las consecuencias sanitarias, sociales y económicas asociadas son impredecibles. En las últimas dos décadas hemos sido testigos del impacto provocado por la emergencia de dos coronavirus, SARS-CoV en 2002 y MERS-CoV en 2012 causando brotes de neumonías graves en humanos y mostrando un claro potencial pandémico. Finalizando el 2019 nos sorprende la emergencia de un tercer nuevo coronavirus inicialmente nominado 2019-nCoV.

Las alarmas se encienden el 31 de diciembre de 2019 cuando las autoridades de salud de China reportan a la Organización Mundial de la Salud (OMS) la ocurrencia de un brote de neumonía de etiología desconocida en 27 pacientes, todos vinculados epidemiológicamente a un mercado de productos del mar en la ciudad de Wuhan, provincia de Hubei¹.

Para el 7 de enero de 2020, los investigadores del Centro de Control de Enfermedades (CDC) de China reportaban un nuevo coronavirus como agente responsable del brote de neumonías. El 12 de enero la secuencia genética fue publicada y compartida, lo que permitió el rápido desarrollo de técnicas diagnósticas². El nuevo agente fue aislado en muestras obtenidas del tracto respiratorio inferior de uno de los pacientes afectados, convirtiéndose en el séptimo de la familia, con transmisión eficiente entre las personas fue presentado como nCoV-2019³. Los investigadores además lograron establecer una alta homología entre las secuencias genéticas del nuevo coronavirus y el SARS-CoV que afecta a murciélagos, haciendo altamente posible que estos sean el reservorio natural^{4,5}.

Tempranamente y a tres semanas de la alerta inicial, ya se reportaban casos importados desde Wuhan a Tailandia, Japón y Corea⁶. El 11 de febrero el Comité Internacional de Nomenclatura nombra al nuevo coronavirus como SARS-CoV-2⁷ y la OMS como COVID-19 a la enfermedad infecciosa producida por el nuevo coronavirus⁸.

Debido a la rápida expansión geográfica y el alarmante incremento en el número de casos, el 30 de enero de 2020 la OMS, de acuerdo con el Reglamento Sanitario Internacional (RSI), declaró a este brote como un evento con características de emergencia de salud pública internacional (ESPII)⁹ y el 11 de marzo como una nueva pandemia. Para esa fecha el total de casos confirmados en el mundo se elevaba a 118.000 con 4.291 fallecidos¹⁰.

En Chile, de acuerdo a las recomendaciones de la OMS, el 30 de enero se decreta alerta sanitaria en todo el país, se activa la búsqueda y notificación de casos inicialmente importados y se implementa la técnica diagnóstica por reacción de polimerasa

en cadena (PCR) en el Instituto de Salud Pública (ISP). El primer caso en el país se confirma el 3 de marzo, en un viajero internacional proveniente de Europa y ya el 18 de marzo, el Ministerio del Interior decreta estado de excepción constitucional de catástrofe por la detección de casos secundarios en el país¹¹.

Al 7 de diciembre la OMS reporta alarmantes números de casos a nivel mundial con un total de 65,8 millones de casos y 1,5 millones fallecidos. En los últimos meses los casos se concentran en la región de las Américas, dando cuenta del 50% del total de casos nuevos notificados a nivel mundial¹². Al 7 de diciembre en Chile se contabilizan 639.492 casos y 20.902 fallecidos confirmados de SARS-CoV-2¹³.

SARS-CoV-2 ha demostrado transmitirse fácilmente entre las personas, principalmente a través de gotitas respiratorias entre un individuo infectado y uno susceptible, el periodo de incubación es prolongado y se ha descrito entre 5 y hasta 14 días¹⁴. La transmisibilidad o periodo de infectividad comienza 24 a 48 horas antes del inicio de síntomas y dura más o menos hasta el día 7 a 9 desde el inicio de estos y se estima que un caso puede generar 2 o 3 nuevos infectados (número de reproducción de la enfermedad)²⁶. Las manifestaciones clínicas más frecuentes descritas a la fecha son cefalea, mialgias, tos, fiebre, dolor abdominal, diarrea, anosmia, pérdida del sentido del gusto, dolor torácico entre otros. La mayoría de los infectados (80%) presentan sintomatología leve o moderada, en cambio un 15% han presentado una evolución grave requiriendo de hospitalización⁴. Los casos graves se presentan principalmente en adultos mayores e individuos con comorbilidades subyacentes como hipertensión arterial, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, diabetes, enfermedad cardiovascular y obesidad. Estos evolucionan con disnea, hipoxemia de rápida progresión a falla ventilatoria, trastornos de la coagulación, *shock* séptico, y falla multiorgánica⁴. La letalidad descrita al inicio de la pandemia fue de 2-3%, siendo significativamente mayor en pacientes que requieren manejo en unidad de paciente crítico (UPC) y ventilación mecánica invasiva (VMI)⁴. El diagnóstico de la infección se basa principalmente en la detección del material genético a través de técnicas de biología molecular como reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR) en muestras de secreción respiratoria, principalmente obtenidas por hisopado nasofaríngeo como también aspirados traqueales y lavado bronquio alveolar¹⁴⁻¹⁶. Se ha descrito una sensibilidad para la RT-PCR de 60-70% dependiente de la calidad de la muestra, del momento de la obtención durante la evolución de la enfermedad y de la rapidez de traslado al laboratorio entre otros factores. Por esta razón, se han incorporado exámenes de laboratorio que apoyan el diagnóstico como es la tomografía computada de tórax donde se pueden evidenciar por ejemplo infiltrados pulmonares en vidrio esmerilado⁴.

ORIGEN Y EVOLUCIÓN DE LOS CORONAVIRUS

Los coronavirus son un grupo muy diverso de virus que pueden causar infecciones respiratorias, entéricas, hepáticas y neurológicas de diversa severidad en una gran variedad de animales^{17,19}. Son miembros de la subfamilia Coronavirinae de la familia Coronaviridae y del orden Nidovirales. La subfamilia se subdivide según su estructura genética en cuatro géneros: Alphacoronavirus, Betacoronavirus, Gammacoronavirus y Deltacoronavirus. Los Alphacoronavirus y Betacoronavirus infectan solo a los mamíferos. Los Gammacoronavirus y Deltacoronavirus infectan a las aves, pero algunos de ellos también pueden infectar a los mamíferos¹⁷. Los Alphacoronavirus y Betacoronavirus generalmente causan enfermedades respiratorias en humanos y gastroenteritis en animales¹⁷.

En 1966 se describen los primeros coronavirus en humanos (HCoV), HCoV-E229 y HCoV-OC43 agentes etiológicos frecuentes de infecciones respiratorias agudas estacionales y que también incluyen a HCoV-NL63 y HKU1 descritos el 2005. Estos HCoV son endémicos, con amplia distribución geográfica, de circulación estacional y responsables del 2 al 18% de todas las infecciones respiratorias altas. Producen enfermedad leve como resfrío común en la mayoría de los casos y ocasionalmente cuadros más severos en lactantes, niños pequeños y adultos mayores. Se estima que un 50% de los infectados no presentan síntomas^{17,20}. Estos 4 coronavirus están presentes en las plataformas moleculares múltiples para el diagnóstico de laboratorio de infecciones respiratorias agudas, utilizados frecuentemente en práctica clínica.

En 2002 y 2012 emergen SARS-CoV y MERS-CoV, responsables de síndromes respiratorios agudos severos. SARS-CoV se originó

en la provincia de Guangdong, China, provocando un brote de neumonías severas en adultos, inicialmente ligados epidemiológicamente a mercados de animales. El total de casos confirmados alcanzó a 8.098 y 774 fallecidos, con una letalidad de 10%. La severidad y letalidad estuvo fuertemente relacionada con la edad, 20 a 30% de los pacientes mayores de 60 años requirieron de UPC y VMI. La transmisión persona a persona fue documentada principalmente por la transmisión a personal de salud¹⁹. Menos del 5% del total de afectados fueron niños. Este brote, el primero del siglo XXI, encendió las alarmas de los científicos por el potencial pandémico de los Coronavirus, demostrando una rápida diseminación geográfica, afectando a más de una docena de países. La respuesta coordinada a nivel internacional permitió un control total del brote para mediados de 2003 a través de implementación de estrictas medidas de salud pública¹⁹. En 2012 emerge MERS-CoV en la Arabia Saudita, nuevamente asociado a neumonías graves en pacientes adultos pero con mayor letalidad que su predecesor, siendo de 35 a 45%. Los pacientes que presentaron el mayor riesgo de neumonía grave fueron hombres, presencia de inmunosupresión y comorbilidades asociadas. Desde su debut, los brotes más importantes se han dado en un contexto de transmisión nosocomial^{19,20}. Hasta noviembre de 2019, se habían notificado a la OMS un total de 2.494 casos y 858 fallecidos. A diferencia de SARS-CoV, MERS-CoV no ha logrado diseminarse efectivamente entre distintas áreas geográficas y solo se reportan casos esporádicos fuera de la península arábiga (Tabla 1). Dada la severidad y el potencial rol pandémico de los coronavirus, la OMS el año 2017 los incorpora a la lista de agentes prioritarios para ser investigados¹⁹.

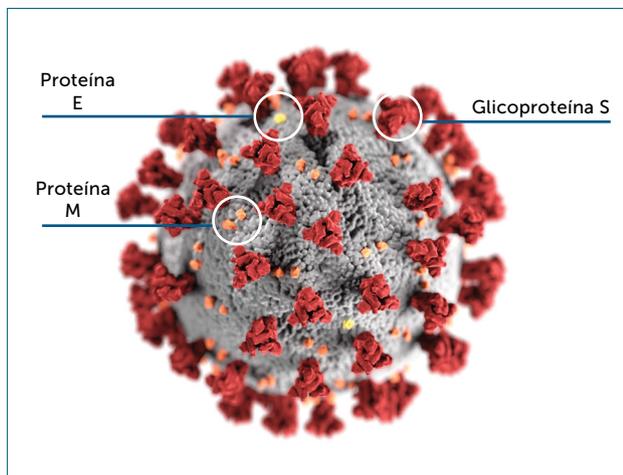
Todos los coronavirus humanos, como se ha descrito, tienen un origen zoonótico, para SARS-CoV, MERS-CoV, HCoV-NL63

Tabla 1. Center for Evidence Based Medicine, Oxford. Niveles de evidencia

	SARS-CoV	MERS- CoV	SARS-CoV-2
Familia	Coronaviridae	Coronaviridae	Coronaviridae
Subfamilia	Coronavirinae	Coronavirinae	Coronavirinae
Genero	Betacoronavirus	Betacoronavirus	Betacoronavirus
Hospedero natural	Murciélagos	Murciélagos	Murciélagos
Hospedero intermediario	Civeta	Camello	¿Pangolín?
Zona geográfica de origen	Guangdong, China	Arabia Saudita	Wuhan, China
Año de emergencia	2002 hasta 2003	2012 a la fecha	Diciembre 2019 a la fecha
Manifestación clínica	Síndrome respiratorio agudo severo	Síndrome respiratorio agudo severo	Asintomáticos a Síndrome respiratorio agudo severo

y HCoV-229E el reservorio natural son los murciélagos y para HCoV-OC43 y HKU1 probablemente el reservorio está en los roedores¹⁷. La glicoproteína de superficie (S), presente en la envoltura viral, es fundamental para el reconocimiento y unión a receptores celulares y representa la llave fundamental para determinar la afinidad con un hospedero¹⁹.

Figura 1. Morfología ultraestructural de los coronavirus



Nota: Ilustración creada en los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) y disponible en la Biblioteca de imágenes de salud pública (PHIL).

ORIGEN Y ESTRUCTURA DE SARS-CoV-2

SARS-CoV-2 es el séptimo coronavirus que afecta al hombre, perteneciendo al género Betacoronavirus. Estudios filogenéticos han demostrado que está estrechamente relacionado con un 88-90% de homología con dos CoV similares al SARS derivados de murciélagos (bat-SL-CoVZC45 y bat-SL-CoVZXC21) ubicándolo en el subgénero Sarbecovirus. Además, SARS-CoV-2 es genéticamente distinto del SARS-CoV presentando 79% de similitud y de 50% con MERS-CoV^{4,14}.

No se conoce aún con certeza cómo y cuándo ocurrieron los eventos involucrados en la transmisión de SARS-CoV-2 al ser humano y si algún animal actuó como hospedero intermedio como fue descrito para SARS-CoV y MERS-CoV, eventos en los que se demostró la participación como civetas y camellos respectivamente. Estudios experimentales han demostrado que SARS-CoV-2 puede infectar y replicarse también en animales como gatos y hurones⁴.

Como todos los coronavirus, posee una envoltura lipoproteica, su genoma está conformado por una hebra no segmentada de ARN de polaridad positiva y de aproximadamente 30.000 pares de nucleótidos²⁰. Codifica para cuatro proteínas estruc-

turales: la glicoproteína de superficie (glicoproteína S o *Spike*), la proteína de la envoltura (proteína E), la glicoproteína de membrana (M) y la proteína de la nucleocápside (proteína N) (Figura 1). Además, codifica para 8 proteínas funcionales no estructurales, entre estas, la ARN polimerasa, para la replicación viral y dos proteasas encargadas de cortar la poli-proteína formada inicialmente. De la envoltura lipoproteica emerge la glicoproteína S que le da la apariencia de corona al microscopio electrónico. Es la encargada de actuar como ligando para la adsorción del virus al epitelio respiratorio a través del dominio de unión al receptor celular. La glicoproteína S es determinante para el tropismo del virus, facilita la fusión de la membrana del virus con la de la célula huésped permitiendo la liberación del genoma viral al interior de la célula infectada. Es el blanco principal de los anticuerpos neutralizantes, tiene por lo tanto un papel clave en la inducción de inmunidad humoral y celular durante la infección con SARS-CoV-2. La proteína de membrana (M) es una glicoproteína transmembrana que da la forma al virus y permite la unión a la nucleocápside (N), la proteína E tiene un papel clave en el ensamblaje y liberación del virus y la proteína N forma parte de la nucleocápside al unirse al material genético²⁰.

PATOGÉNESIS DE SARS-CoV-2 Y RESPUESTA INMUNE

Para ingresar a la célula huésped, SARS-CoV-2 reconoce a los receptores de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) como puerta de entrada para establecer la infección, mismo receptor utilizado por SARS-CoV pero con una afinidad 10 a 20 veces mayor^{4,21}. Los ACE2 son receptores de membrana ampliamente expresados en casi todos los tejidos como pulmón, corazón, riñón, vía biliar, hígado e intestino¹⁸. ACE2 es una proteína transmembrana responsable de la conversión de angiotensina I en angiotensina II, la que tiene un rol importante en la homeostasis y en la respuesta pro-inflamatoria²². La expresión y distribución de los receptores ACE2 regulan el tropismo del virus a los distintos tejidos como también la patogenia²². En el tejido pulmonar los ACE2 están expresados en las células alveolares tipo 2 y también están presentes en monocitos, macrófagos y células endoteliales²³. En el proceso de unión al receptor ACE2, SARS-CoV-2 utiliza la glicoproteína S, responsable de mediar dos procesos fundamentales en la infección a través de sus dos subunidades denominadas S1 y S2. La subunidad S1 se une al receptor ACE2 y la subunidad S2 determina la fusión permitiendo la entrada del virus por endocitosis²². En este proceso además participa una proteasa transmembrana de la célula huésped que escinde la glicoproteína S poco después de unirse a ACE2²². La menor expresión de receptores ACE2 en epitelio nasofaríngeo en niños menores de 10 años puede explicar la menor susceptibilidad a la infección en este grupo².

Se estima que un 80% de los pacientes infectados por SARS-CoV-2 son asintomáticos o presentan síntomas leves y un 20% cuadros graves. En pacientes con cuadros severos, SARS-CoV-2 es capaz de evadir el sistema de reconocimiento inmune e interferir en la activación y producción de interferón, que tiene como misión fundamental el limitar la replicación viral e inducir la respuesta inmune adaptativa²³. Se ha planteado que la rápida replicación de SARS-CoV-2 en el tejido pulmonar gatilla una potente respuesta inflamatoria con migración de linfocitos, fundamentalmente macrófagos, que inducen el daño intersticial y produciendo como consecuencia la alteración severa del intercambio gaseoso. El descenso relativo de linfocitos en sangre periférica se ha descrito como un marcador indirecto de la inflamación pulmonar subyacente. En estos pacientes además se produce una respuesta desregulada de secreción de citoquinas lo que se manifiesta como un síndrome de hiper inflamación sistémica o también denominada tormenta de citoquinas, induciendo niveles aumentados de IL-2, IL-7, IL-10, G-CSF, IP-10, MCP-1, MIP-1A y TNF- α . La elevación de citoquinas además produce daño microvascular, activación del sistema de coagulación, inhibición de la fibrinólisis con inducción de coagulación intravascular diseminada expresada en el aumento progresivo del dímero D, troponina I y fibrinógeno. Estos fenómenos explicarían el síndrome de dificultad respiratoria aguda, la insuficiencia respiratoria y la falla orgánica múltiple, principales causas de muerte en pacientes con COVID-19²³⁻²⁵.

Respecto a la respuesta serológica inducida por COVID-19, se ha descrito elevación de IgM a partir del día 9 desde el inicio de los síntomas y desde el día 14 para IgG. La magnitud de la respuesta de anticuerpos neutralizantes parece estar correlacionada con la severidad de la enfermedad, siendo menor en individuos asintomáticos, los que además presentan una declinación más rápida. A la fecha los datos son muy limitados para determinar con certeza la duración y calidad de la respuesta inmune²⁶⁻²⁸.

CONCLUSIÓN

La emergencia de SARS-CoV-2 ha provocado una crisis global con consecuencias sanitarias, económicas y sociales sin precedentes durante la primera ola pandémica y se desconoce el comportamiento en las olas epidémicas sucesivas planteando un escenario complejo para la humanidad.

Los desafíos científicos son enormes en múltiples campos, desde dilucidar el origen y los mecanismos que generaron y facilitaron el salto del virus desde el reservorio animal al hombre, caracterizar aspectos moleculares, patogenia, dinámica de la respuesta del sistema inmune, encontrar moléculas antivirales efectivas y el desarrollo de vacunas entre muchos otros. Mientras tanto las medidas de contención continuarán siendo la detección oportuna de casos y el aislamiento efectivo, la trazabilidad y cuarentena de los contactos y las medidas de autocuidado que incluyen el distanciamiento físico, mascarilla facial y la higiene de manos.

Declaración de conflicto de interés

La autora declara que no tiene conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. *Pneumonia of unknown cause, China, Disease outbreak news, 5 January, 2020.* <https://www.who.int/csr/don/05-january-2020-pneumonia-of-unknown-cause-china/en/>
2. *Novel Coronavirus, China. Disease outbreak news, 12 January, 2020.* <https://www.who.int/csr/don/12-january-2020-novel-coronavirus-china/en/>
3. *Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al.; China Novel Coronavirus Investigating and Research Team. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. N Engl J Med. 2020 Feb 20;382(8):727-733. doi: 10.1056/NEJMoa2001017.*
4. *Hu B, Guo H, Zhou P, Shi ZL. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. Nat Rev Microbiol. 2020 Oct 6:1-14. doi: 10.1038/s41579-020-00459-7*
5. *Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. Nature. 2020 Mar;579(7798):270-273. doi: 10.1038/s41586-020-2012-7.*
6. *Novel Coronavirus (2019-nCoV) Situation Report - 1. 20 January 2020* https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200121-sitrep-1-2019-ncov.pdf?sfvrsn=20a99c10_4
7. *Rabi FA, Al Zoubi MS, Kasasbeh GA, Salameh DM, Al-Nasser AD. SARS-CoV-2 and Coronavirus Disease 2019: What We Know So Far. Pathogens. 2020 Mar 20;9(3):231. doi: 10.3390/pathogens9030231.*
8. *Wu Y, Ho W, Huang Y, Jin DY, Li S, Liu SL, et al. SARS-CoV-2 is an appropriate name for the new coronavirus. Lancet. 2020 Mar 21;395(10228):949-950. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30557-2.*
9. *Novel Coronavirus (2019-nCoV) Situation Report - 10. 30 January 2020* https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200130-sitrep-10-ncov.pdf?sfvrsn=d0b2e480_2
10. *Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report - 51. 11 March 2020* https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200311-sitrep-51-covid-19.pdf?sfvrsn=1ba62e57_10
11. *Diario Oficial de la República de Chile. Ministerio del Interior*

- y Seguridad Pública. <https://www.diariooficial.interior.gob.cl/publicaciones/2020/03/18/42607-B/01/1742691.pdf>.
12. WHO. Weekly epidemiological update-8 December 2020. <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-8-december-2020>
 13. Informe epidemiológico N° 75. Enfermedad por SARS-CoV-2 (COVID-19) CHILE 07-12-2020 del MINSAL <https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2020/12/Informe-Epidemiologico-75.pdf>
 14. Dhama K, Khan S, Tiwari R, Sircar S, Bhat S, Malik YS, Singh KP, Chaicumpa W, Bonilla-Aldana DK, Rodriguez-Morales AJ. Coronavirus Disease 2019-COVID-19. *Clin Microbiol Rev.* 2020 Jun 24;33(4):e00028-20. doi: 10.1128/CMR.00028-20.
 15. Cevik M, Bamford CCG, Ho A. COVID-19 pandemic-a focused review for clinicians. *Clin Microbiol Infect.* 2020 Jul;26(7):842-847. doi: 10.1016/j.cmi.2020.04.023.
 16. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al.; China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020 Apr 30;382(18):1708-1720. doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
 17. Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol.* 2019 Mar;17(3):181-192. doi: 10.1038/s41579-018-0118-9.
 18. Renu K, Prasanna PL, Valsala Gopalakrishnan A. Coronaviruses pathogenesis, comorbidities and multi-organ damage - A review. *Life Sci.* 2020 Aug 15;255:117839. doi: 10.1016/j.lfs.2020.117839.
 19. Paules CI, Marston HD, Fauci AS. Coronavirus Infections-More Than Just the Common Cold. *JAMA.* 2020 Feb 25;323(8):707-708. doi: 10.1001/jama.2020.0757.
 20. Felsenstein S, Herbert JA, McNamara PS, Hedrich CM. COVID-19: Immunology and treatment options. *Clin Immunol.* 2020 Jun;215:108448. doi: 10.1016/j.clim.2020.108448.
 21. Li H, Liu SM, Yu XH, Tang SL, Tang CK. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): current status and future perspectives. *Int J Antimicrob Agents.* 2020 May;55(5):105951. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105951.
 22. Matheson NJ, Lehner PJ. How does SARS-CoV-2 cause COVID-19? *Science.* 2020 Jul 31;369(6503):510-511. doi: 10.1126/science.abc6156.
 23. García-Salido A. Revisión narrativa sobre la respuesta inmunitaria frente a coronavirus: descripción general, aplicabilidad para SARS-COV-2 e implicaciones terapéuticas. [Narrative review of the immune response against coronavirus: An overview, applicability for SARS-COV-2, and therapeutic implications]. *Anales de Pediatría.* 2020; 93:60.e1-60.e7. doi: 10.1016/j.anpede.2020.04.006.
 24. Yonker LM, Neilan AM, Bartsch Y, Patel AB, Regan J, Arya P, et al. Pediatric Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2): Clinical Presentation, Infectivity, and Immune Responses. *J Pediatr.* 2020 Dec;227:45-52.e5. doi: 10.1016/j.jpeds.2020.08.037.
 25. Pérez G, Cordero C, Avendaño F. Otro desafío de la naturaleza: el nuevo coronavirus virología y fisiopatología del SARSCoV-2. *Neumol Pediatr.* 2020; 15 (2): 301-307.
 26. 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 Mar;38(1):1-9. doi: 10.12932/AP-200220-0772.
 27. Siordia JA Jr. Epidemiology and clinical features of COVID-19: A review of current literature. *J Clin Virol.* 2020 Jun;127:104357. doi: 10.1016/j.jcv.2020.104357.
 28. Jeyanathan M, Afkhami S, Smaill F, Miller MS, Lichty BD, Xing Z. Immunological considerations for COVID-19 vaccine strategies. *Nat Rev Immunol.* 2020 Oct;20(10):615-632. doi: 10.1038/s41577-020-00434-6.