Panorama. Cuba y Salud 2020;15(3):64-75

Recibido: 9 de abril de 2020
Aprobado: 30 de abril de 2020

Versión electrónica *ISSN: 1991-2684, RNPS: 2136*
Versión impresa *ISSN: 1995-6797, RNPS: 0560*

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

SARS-CoV, MERS-CoV y SARS-CoV-2: lo que se sabe de estos coronavirus epidémicos

SARS-CoV, MERS-CoV and SARS-CoV-2: what is known about these epidemic coronaviruses

Alberto José Piamo Morales, Mayra García Rojas.

Puerto Ayacucho, Estado Amazonas, República Bolivariana de Venezuela.

Cómo citar este artículo:
Piamo Morales AJ, García Rojas M. SARS-CoV, MERS-CoV y SARS-CoV-2: lo que se sabe de estos coronavirus epidémicos. Rev Panorama. Cuba y Salud [Internet]. 2020 [citado]; 15(3):64-75. Disponible en: http://www.revpanorama.sld.cu/index.php/rpan/article/view/

RESUMEN

Objetivo: organizar la información disponible sobre el comportamiento de los tres coronavirus causantes de grandes epidemias mortales: SARS-CoV, MERS-CoV y SARS-CoV-2.

Desarrollo: la información se recopiló mediante una búsqueda en PubMed de publicaciones en idioma inglés (90). Se utilizaron las palabras clave: "coronavirus", "pandemic", "SARS CoV", "MERS-CoV", "SARS-CoV-2", "clinical manifestations", "fatality rate" y "diagnosis" en varias combinaciones, en artículos publicados desde 2011 hasta 2020. SARS-CoV, MERS-CoV y SARS-CoV-2 son los agentes causales de grandes epidemias con altas tasas de morbilidad y mortalidad. Los tres virus tienen similitudes genómicas, clínicas y epidemiológicas; suelen manifestarse con síntomas respiratorios que pueden evolucionar desde las formas clínicas leves hasta las graves, con altas tasas de letalidad en poblaciones específicas.

Conclusiones: dado que SARS-CoV, MERS-CoV y SARS-CoV-2 son coronavirus, con características similares respecto a su genoma, comportamiento epidemiológico y manifestaciones clínicas, las medidas de contención y el tratamiento poblacional e individual de la COVID-19 deben asumirse a partir de las experiencias de las dos primeras epidemias: el síndrome respiratorio agudo severo (SARS) y el síndrome respiratorio del Medio Oriente (MERS).

Palabras clave: coronavirus; epidemiología; pandemia; MERS; SARS; COVID-19.

ABSTRACT

Objetive: organize the information available on the behavior of the three coronaviruses that cause major fatal epidemics: SARS-CoV, MERS-CoV and SARS-CoV-2.

Development: The information was collected through a search on PubMed for English Language Publications (90). The keywords: "coronavirus", "pandemic", "SARS CoV", "MERSCoV", "SARS-CoV-2", "clinical manifestations", "fatality rate" and "Diagnosis" in various combinations, in published articles from 2011 to 2020. SARS-CoV, MERS-CoV and SARS-CoV-2 are the causal agents of large epidemics with high rates morbidity and mortality. All three viruses have similarities genomic, clinical and epidemiological; usually manifest with respiratory symptoms that can evolve from the forms mild to severe clinical conditions, with high fatality rates in specific populations.

Conclusions: Since SARS-CoV, MERS-CoV and SARS-CoV-2 are coronavirus, with similar characteristics regarding its genome, epidemiological behavior and clinical manifestations, containment measures and the population and individual treatment of COVID-19 should be assumed from the experiences of the two first epidemics: severe acute respiratory syndrome (SARS) and Middle East respiratory syndrome (MERS).

Keywords: coronavirus; epidemiology; pandemic; MERS; SARS; COVID-19.

INTRODUCCIÓN

El nombre "coronavirus" (CoV) se describe a mediados de la década de 1960, y se deriva de la morfología de "corona" observada al microscopio electrónico, en el que la apariencia redondeada del virus y la presencia de estructuras en forma de pico en su superficie externa, le dan el aspecto de corona solar.[1] Los CoV causan infecciones respiratorias e intestinales en los animales[2] y

desde hace muchos años, se sabe que un número limitado de ellos circula en los humanos, causando enfermedades leves, como el resfriado común.[3] No se consideran virus de alta patogenicidad para los humanos hasta el brote del síndrome respiratorio agudo severo (SARS, por sus siglas en inglés), causado por el virus SARS-CoV, en 2002 y 2003, en la provincia de Guangdong, China.[4] Diez años después del SARS, otro coronavirus altamente patógeno, surge en los países del Medio Oriente, por lo cual se denomina coronavirus del síndrome respiratorio del Medio Oriente (MERS-CoV). Este virus es el responsable del síndrome respiratorio del Medio Oriente (MERS, por sus siglas en inglés).[5]

Al final de la epidemia del SARS en agosto de 2003, el total acumulado global de infectados es de 8 098 casos, 774 muertes (tasa de letalidad del 9,6%), con una distribución geográfica predominante en los países asiáticos.[6] El SARS ocasiona daños a la economía mundial de un estimado entre 30 a 100 mil millones de dólares.[7]

Los investigadores estiman que el virus MERS-CoV emerge en julio de 2011, aunque pudo surgir en julio de 2007.[8] El MERS muestra una tasa bruta de letalidad (TBL) de 35,5%, porcentaje superior al SARS; con la mayoría de los casos (1 888) y muertes (730) informadas desde Arabia Saudita;[9] aunque afectó también a ocho países más: Jordania,(10) Qatar,[11] el Reino Unido,[12] Alemania,[13] Emiratos Árabes Unidos,[11] Túnez,[14] Francia,[15] e Italia.[16]

En diciembre de 2019 en Wuhan, provincia de Hubei, China informa[17] sobre un brote de neumonía asociada a un nuevo CoV, al inicio denominado como síndrome respiratorio agudo y grave coronavirus 2 (SARS-CoV-2); pero el 12 de febrero de 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) nombra a la enfermedad causada por ese nuevo CoV como la enfermedad del coronavirus 2019 (COVID-19).[18]

Las estimaciones actuales indican que la COVID-19 tiene un período de incubación medio de tres días (rango de 0 a 24 días), con transmisión asintomática.[19] A finales de enero de 2020, la OMS confirma más de 10 mil casos infectados con la COVID 19 en China.[20] El 13 de febrero de 2020, notifican 13 332 nuevos casos en Hubei.

En comparación con SARS-CoV, notificado en 2002/2003 y MERS-CoV notificado entre 2012-2014, SARS-CoV-2 se propaga mucho más rápido. Mientras que, MERS CoV demora alrededor de dos años y medio en infectar a 1 000 personas, y SARS-CoV tarda cuatro meses, el nuevo coronavirus SARS-CoV-2 alcanza esa cifra en solo 48 días.[21]

Considerando que para detener la dispersión del brote de la COVID 19, los países afectados deben reflexionar sobre los éxitos y fracasos pasados de la propagación del CoV, las lecciones de los brotes ocasionados por SARS-CoV-2, MERS CoV y SARS CoV pueden proporcionar una información valiosa sobre cómo manejar la epidemia actual.[22] Es por ello que esta revisión se centra en el comportamiento de las infecciones causadas por los tres coronavirus. Se realiza el abordaje de los aspectos moleculares, genéticos y de transmisión entre las especies y su potencial patogénico, cuyo esclarecimiento contribuirá a vislumbrar posibilidades en el descubrimiento de estrategias terapéuticas tanto curativas como el desarrollo de vacunas. En tal sentido, se abordan y analizan las epidemias ocasionadas por SARS CoV y MERS CoV de forma retrospectiva; y por ser la epidemia causada por SARS-CoV-2, un fenómeno que está aun en pleno desarrollo se realizaran los aportes sobre la base de las últimas investigaciones publicadas.

En tal sentido se contribuye a organizar la información disponible sobre el comportamiento de los tres coronavirus causantes de grandes epidemias mortales, con lo cual se pueden identificar áreas para mejorar los planes de contingencia en el futuro, así como proporcionar una evaluación crítica de los elementos accionables para detener su propagación, utilizando las lecciones aprendidas de los dos primeros brotes mortales de CoV. Aunque la pandemia de la COVID 19 todavía está en curso, las lecciones iniciales de su propagación pueden ayudar a informar a los funcionarios y a los profesionales de salud pública en los esfuerzos para combatir su progresión.

DESARROLLO

La evidencia se recopiló mediante una búsqueda en PubMed de artículos publicados en idioma inglés, utilizando las palabras clave: "coronavirus", "pandemic", "SARS CoV", "MERS-CoV", "SARS-CoV-2", "clinical manifestations", "fatality rate" y "diagnosis", en varias combinaciones, desde 2002 hasta 2020.

De los artículos revisados en la búsqueda primaria, (90 publicaciones) se observaron las referencias bibliográficas de estas, realizando la búsqueda de dichas citas a texto completo a través de los enlaces PubMed (PMC free article), CrossRef y Google Scholar, respectivos. Se consultaron los datos emitidos por la OMS y la Johns Hopkins University.

Generalidad de los coronavirus

Los CoV son virus zoonóticos.[23] Estos representan el grupo más grande de virus pertenecientes al orden Nidovirales, que incluye a las familias Coronaviridae, Arteriviridae y Roniviridae. La familia comprende una de las dos subfamilias de Coronaviridae (tabla 1).[24] Los CoV son virus de ARN, monocatenarios, con sentido positivo, esféricos, envueltos, con una longitud del genoma entre 26 a 32 kilobases (kb).[25] El genoma está envuelto en una nucleocápside, envoltura del virión que contiene al menos tres proteínas virales: la proteína espiga (S), la proteína de membrana (M) y la proteína de la envoltura (E). Las proteínas M y E están involucradas en el ensamblaje del virus. La proteína S es un factor importante para determinar el rango del hospedero. Los CoV se clasifican en cuatro géneros diferentes, basados en sus relaciones filogenéticas, análisis serológicos y estructuras genómicas (tabla 1): Alphacoronavirus, Betacoronavirus, Gammacoronavirus y Deltacoronavirus.[1] Los alfa y betacoronavirus infectan solo a los mamíferos. Los gamma y deltacoronavirus infectan a las aves, pero algunos de ellos pueden infectar también

a los mamíferos.[25] Los alfa y betacoronavirus causan casi siempre enfermedades respiratorias en los humanos y gastroenteritis en los animales.[26]

Aunque los CoV humanos se se descubren a principios de la década de 1960, es probable que circulen en la población humana, de todo el mundo, desde hace muchos años. El interés en la familia Coronoviridae crece después del brote global de la neumonía, causado por el virus SARS-CoV, notificado en el año 2003.[27] Este episodio condujo a la identificación de muchos, nuevos, miembros de la familia, aportando datos sobre las capacidades de los CoV para saltar a través de los límites de las especies.[28]

Dentro del género betacoronavirus, se describen cuatro linajes: A, B (que incluye el coronavirus SARS-CoV), C y D. MERS-CoV es un betacoronavirus del linaje C, el primero de este linaje que infecta a los humanos,[8] y SARS-CoV-19 se identifica como del género betacoronavirus.[29]

Tabla 1. Taxonomía del coronavirus.

Orden	Nidovirales
Familia	Coronaviridae
Género	*Alphacoronavirus* *Betacoronavirus* *Deltacoronavirus* *Gammacoronavirus*
Genoma	(+) ssRNA, ~ 30 kb (20–33 kb)
Genes	1a, 1b, S, E, M, N, ORF surtidos

Biología molecular de SARS-CoV

El ARN genómico del SARS-CoV es de aproximadamente 30 kb y está organizado en 13 a 15 marcos de lectura abiertos (ORF).[30] La disposición del gen estructural del SARS-CoV sigue el mismo patrón que la mayoría de los genomas de los CoV: 5' Replicasa (ORF 1a)-Protease (ORF 1b)-Spike (S)-Envelope (E)-membrane (M)-Nucleocapsid (N)-3'.[31] Sin embargo, en contraste con los otros CoV, dos ORF de función desconocida se ubican entre los ORF S y E y los 3-5 ORF se ubican entre M y N. Además, el genoma del SARS-CoV carece de un gen para la proteína hemaglutinina-esterasa (HE), que es común en la mayoría de los CoV.[30]

Está demostrado que la proteína N de SARS-CoV activa selectivamente la vía de transducción de señales de la proteína activadora-1 (AP 1), que regula una amplia variedad de procesos celulares, incluida la proliferación, la diferenciación y la apoptosis celular.[32] Tales modificaciones inducidas por virus de la vía AP 1 pueden desempeñar un papel importante en la estrategia replicativa viral. La proteína S sola induce la activación de AP-1 y la región de 324-688 aminoácidos dentro de la proteína S, es esencial para la inducción de IL-8, dependiente de la activación de AP 1.[33] Se ha demostrado que otra proteína, la ORF U122, de función desconocida (también llamada X4), se produce en las células Vero-E6 infectadas con el virus, y se ha demostrado que la expresión de esta proteína sola induce apoptosis en cultivo celular.[34] Biología molecular de MERS-CoV.

En septiembre del año 2012 se identifica al CoV como el causante del MERS (MERS-CoV),[5] un betacoronavirus distinto, pero genéticamente relacionado con el SARS-CoV.[28]

El análisis del tamaño, la organización y la secuencia del genoma reveló que el MERS CoV es un betacoronavirus de linaje C, significativamente diferente del SARS CoV, que también es un betacoronavirus, pero en el linaje B y a los betacoronavirus humanos OC43 y HKU1, pertenecientes al linaje A.[35] La secuencia de aminoácidos de la polimerasa del virus de murciélago más estrechamente relacionado (VM314), difiere del MERS-CoV solo en un 1,8% (en contraste de HKU5, que difiere en el 5,5%–5,9%).[5]

Los estudios in vitro revelaron un tropismo amplio para la replicación en las líneas celulares originadas en diferentes especies de mamíferos, lo que indica una barrera baja para la transmisión entre las especies.[36] En comparación con otros coronavirus, MERS-CoV se aísla y propaga con relativa facilidad en las células Vero E6 y LLC MK2. Los únicos otros CoV humanos que se replican bien en estas líneas de células de mono son SARS-CoV y HCoV-NL63, los cuales usan la enzima convertidora de angiotensina humana 2 (ACE2) como su receptor.[37] En contraste, el receptor celular para el MERS-CoV se identificó como dipeptidil peptidasa 4 (DPP4).[38] La proteína DPP4, una proteasa común, se expresa en varias células epiteliales, incluido el tejido pulmonar bronquiolar humano primario, y es compatible con la capacidad de MERS-CoV, para infectar el tracto respiratorio inferior. La proteína también está presente en el epitelio del riñón, el intestino delgado, el hígado y la próstata.[39] En los pacientes infectados, MERS-CoV se detectó en el tracto respiratorio, la sangre, la orina y la mucosa rectal.[40]

Biología molecular de SARS-CoV-2

SARS-CoV-2 es un nuevo CoV no identificado con anterioridad en los humanos,[41] representa el séptimo miembro de la familia Coronoviridae, capaz de infectar a los humanos y se clasifica en la subfamilia Orthocoronavirinae. SARS-CoV-2 forma un claro distinto en el linaje B del subgénero Sarbecovirus.[30] Según la identidad de la secuencia genética y los informes filogenéticos, SARS-CoV-2 difiere de SARS-CoV y, por lo tanto, puede considerarse como un nuevo betacoronavirus que infecta a los humanos. El SARS-CoV-2 se desarrollo, quizás, a partir de un CoV de origen zoonótico (murciélago); evidencia de ello es la existencia de un alto grado de homología del receptor ACE2 de una diversidad de especies animales (tabla 2), que implica a estas especies animales como posibles hospederos intermedios, lo que posibilita contar con modelos animales para la investigación.[42] Además, los virus SARS-CoV-2 tienen un solo marco de lectura abierto intacto en el gen 8, que es un indicador adicional de los CoV del murciélago. Sin embargo, la secuencia de aminoácidos del dominio tentativo de unión al receptor se asemeja a la de SARS-CoV, lo que indica que estos virus pueden usar el mismo receptor.[43]

Wan et al.,[42] informan que el residuo 394 (glutamina) en el dominio de unión al receptor de SARS-CoV-2, correspondiente al residuo 479 en SARS-CoV, puede reconocerse por la lisina crítica 31 en el receptor ACE2 humano.[44] Un análisis posterior sugiriere que SARS-CoV-2 reconoce el ACE2 humano de manera más eficiente que SARS-CoV, lo que aumenta la capacidad del virus para transmitirse de persona a persona.[32] Por lo tanto, la proteína S de SARS-CoV-2 tiene una fuerte afinidad de unión con la ACE2 humana.[45]

En un informe preliminar, el análisis completo del genoma viral revela que el virus comparte una identidad de secuencia del 88% con dos coronavirus agudos severos derivados del murciélago, pero más distantes del coronavirus del SARS (SARS CoV),[46] por lo tanto, se llamó provisionalmente coronavirus 2019 (2019 nCoV).[47] El 11 de febrero de 2020, el Grupo de Estudio Coronavirus (CSG) del Comité Internacional de Taxonomía de Virus finalmente lo designa como coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2) basado en la filogenia, la taxonomía y práctica establecida.[48] Poco después, la OMS nombra la enfermedad causada por este coronavirus como la enfermedad del coronavirus 2019 (COVID-19).[18]

Tabla 2. Receptores de los betacoronavirus.

Virus	Receptor
SARS-CoV	ACE2
MERS-CoV	DPP4
COVID-19	ACE2

Epidemiología

Edad, sexo, distribución geográfica y letalidad

El virus del SARS tuvo una TBL del 11%. Las mujeres representaron el 55,7% de los casos diagnosticados con SARS CoV, pero tenían una TBL más baja que los hombres (13,2 y 22,3%, respectivamente). Alrededor del 49% de los pacientes tenían menos de 40 años de edad y una TBL del 3%; mientras que, el 21,5% tenían menos de 59 años, con la TBL más alta (54,5%). Casi una cuarta parte de los pacientes (23,1%), eran trabajadores de la salud[49] (22,8% en Guangdong,[50] en Canadá[51] y Singapur,[52] la proporción de trabajadores de la salud afectados fue mayor, 43 y 41%, respectivamente).

MERS CoV afecta, según un estudio que describe el riesgo de mortalidad y gravedad de los casos ocurridos entre 2012 y 2015, a pacientes con una edad media de 50 años (66,6%), y un predominio del sexo masculino.[53] La TBL fue mayor en Arabia Saudita (42%), mientras que Corea del Sur notificó un 19%, con un rango variable, desde 7% entre los grupos de edad más jóvenes, hasta el 40% entre los adultos mayores de 60años.[54] La edad avanzada y las comorbilidades subyacentes se identificaron como los factores de riesgo predominantes para la progresión de los pacientes con MERS grave.[53]

MERS CoV fue identificado por primera vez en un paciente con enfermedad de las vías respiratorias inferiores, por un médico en Arabia Saudita, luego el virus fue identificado y caracterizado en la muestra de esputo de este paciente, por investigadores en Arabia Saudita y en el Centro Médico Erasmus de los Países Bajos. Desde entonces, hasta diciembre de 2018, se han notificado a la OMS 2 266 casos de MERS-CoV confirmados por el laboratorio y 804 muertes en 27 países (TBL del 35,5%), con la mayoría de los casos (1 888) y muertes (730) informadas en Arabia Saudita.[9] En total el MERS afecta a nueve países del Medio Oriente, entre ellos, Jordania,[10] Arabia Saudita,[5] Qatar,[11] Emiratos Árabes Unidos,[11] Túnez,[14] además del Reino Unido,[12] Alemania,[13] Francia,[15] e Italia.[16]

En diciembre de 2019, se detectan los primeros pacientes con síntomas, los que luego de las investigaciones se les atribuyeron a la COVID-19.[55] Al principio, la morbilidad se mantuvo baja, pero alcanzó un punto de inflexión a mediados de enero de 2020. Durante la segunda mitad de ese mes, se produce un notable aumento de los pacientes infectados en las ciudades afectadas fuera de la provincia de Hubei.[56] Seguido de un crecimiento exponencial hasta el 23 de enero de 2020, el brote se extendió a otros países. La evidencia de grupos de familiares infectados y trabajadores médicos confirmó la presencia de transmisión de persona a persona[57] por las gotitas de Flügge, el contacto y los fómites.[19] Las estimaciones actuales indican que la COVID-19 tiene un período de incubación medio de tres días (rango de 0 a 24 días), con transmisión asintomática.[58] A finales de enero de 2020, la OMS confirma más de 10 mil casos infectados con la COVID-19 en China.[20] El 13 de febrero de 2020, 13 332 nuevos casos clínicos se notifican por primera vez desde Hubei. A partir del 19 de febrero de 2020, el número de enfermos aumenta a un total de 74 280 casos confirmados en China y 924 casos confirmados en 24 países fuera de China, con un total de 2 009 fallecidos en el mundo.[59]

El informe inicial sobre los primeros 41 casos del brote de la COVID-19 muestra que la mayoría de los pacientes infectados eran hombres (73%), menos de la mitad con comorbilidades subyacentes (32%) que, incluían diabetes mellitus, hipertensión arterial y enfermedad cardiovascular. La mediana de edad de los pacientes fue de 49 años (rango intercuartil 41-58). De los 41 pacientes iniciales infectados, 27 (66%) estuvieron expuestos directamente al Marcado Mayorista de Mariscos de Huanan y la TBL era casi del 2%.[17]

En la actualidad, (para el momento de la redacción de este artículo: 19 de abril de 2020, 2:32:26 pm), la COVID 19 se ha extendido por todo el mundo, con un total de 3 173 036 casos, con mayor afectación de Estados Unidos de América (EE.UU), España, Italia, Francia, Reino Unido, Alemania, Turquía, Rusia, Irán, China, Brasil, Canadá, Bélgica, Países Bajos, India y Perú, los cuales presentan en conjunto 1 414 492 casos positivos confirmados y 194 649 fallecidos (tabla 3).[60]

Tabla 3. Morbilidad y mortalidad por la COVID-19, en los países más afectados hasta 29-04-2020 2:32:26 pm.

Países	Casos positivos	Fallecidos
Estados Unidos	1 028 217	51 043
España	236 899	24 275
Italia	203 591	27 682
Francia	169 053	23 660
Reino Unido	166 440	26 097
Alemania	160 943	6 376
Turquía	117 589	3 081
Rusia	99 399	972
Irán	93 657	5 957
China	83 940	4 512
Brasil	74 493	5 158
Canadá	52 156	1 762
Bélgica	47 859	7 501
Países Bajos	38 998	4 711
India	31 787	1 008
Peru	31 190	854
Total	**1 414 492**	**194 649**

Fuente: COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU). Last Updated at 29/4/2020. https://gisanddata.maps.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html#/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6

Transmisión y propagación

El virus del SARS fue aislado (SARS-CoV) de animales salvajes (civetas de palmeras del Himalaya y perros mapaches) encontrados en los mercados de animales de Guangdong, China.[61] El reservorio natural real para SARS-CoV aun se desconoce. Una vez transmitido a los humanos, SARS-CoV parece evolucionar para facilitar la transmisión de humano a humano. El análisis de secuencia en diferentes muestras, en las que se aisló SARS-CoV, desde el inicio de la epidemia mostró eventos de deleción que ocurren en el marco de lectura abierta 8 (Orf 8). También se han observado delecciones idénticas en Orf 8, en CoV animales que respaldan la idea de que SARS-CoV se introdujo en los humanos a través de un animal intermedio. Además de los eventos de eliminación que ocurren en etapas tempranas y tardías durante la epidemia, se observó una desaceleración de las mutaciones sin sentido con el tiempo, con los cambios más extensos que ocurren en la proteína S durante las primeras etapas del brote.[62]

La transmisión de SRAS-CoV se produce durante el contacto cercano de persona a persona, a través de las gotitas respiratorias expelidas por los estornudos o la tos a un ritmo rápido, aunque no tan rápido como el brote actual de la COVID-19. Además, los fómites, la transmisión fecal y el manejo de los animales (matar, vender o preparar animales salvajes) son los métodos menos comunes de transmisión.[6]

En el caso del MERS-CoV se plantea que la transmisión a los humanos fue producida por los dromedarios, ya que existió suficiente evidencia circunstancial considerable en apoyo a la transmisión de los camellos a los humanos.[63] Se aislaron secuencias genómicas idénticas de MERS-CoV del dueño de un camello que muere por MERS y su camello tenía rinorrea en ese momento; más tarde, se detectaron fragmentos idénticos de ARN de MERS-CoV en el aire, en el granero de camellos. La serología sugirió que el camello estaba infectado antes que el dueño.[63]

Algo curioso es que tres cepas de camello dromedario de MERS-CoV tenían una competencia de replicación viral similar a las cepas humanas en células Vero-E6 y explantes de vías respiratorias humanas.[64]

Aunque la transmisión de MERS-CoV de persona a persona hasta ese momento era autolimitada,[65] se observó una transmisión sustancial de persona a persona en los entornos de atención médica,[66] llegando a un aproximado de 550 casos notificados en seis semanas en Jeddah y Riyadh, durante la primavera de 2014.[67]

Existe un conocimiento limitado sobre la transmisión de la COVID-19. Está confirmado que la transmisión se produce de humano a humano, y se cree que sea a través de las gotas respiratorias expulsadas por la tos o los estornudos.[17] Los casos primarios de la COVID 19 se remontan al mercado de mariscos de Huanan, con los casos secundarios en los hospitales entre las enfermeras y los médicos que tuvieron un contacto prolongado con los pacientes con la COVID-19. Asimismo, varias personas que no tuvieron contacto directo con dicho mercado de mariscos se diagnosticaron con esa enfermedad.[22]

Sobre la base de los datos actuales, parece que SARS-CoV-2 podría estar alojado inicialmente en los murciélagos, y luego transmitirse a los humanos a través del pangolín[68] u otros animales salvajes.[46]

La propagación de la infección para el brote actual de la COVID-19 ocurre más rápido que en la epidemia por SARS CoV. Las tasas de transmisión de persona a persona fueron más bajas para MERS CoV, quizás debido a la mayor TBL entre los pacientes diagnosticados con la enfermedad.[22]

En comparación con SARS CoV y MERS CoV, SARS-CoV-2 se propaga más rápido, debido, en parte, al aumento de la globalización y al foco de la epidemia en China, que es un gran centro que conecta el norte, sur, este y oeste de China mediante los ferrocarriles y un importante aeropuerto internacional. La disponibilidad de vuelos de conexión, el momento del brote durante el Año Nuevo Lunar y el Centro de Tránsito Ferroviario Masivo ubicado en Wuhan permitió que el virus se difundiera en toda China y, al final, en todo el mundo (figura 1).[69]

Manifestaciones clínicas

SARS-CoV-2 tiene un período de incubación entre dos a 10 días. Las manifestaciones tempranas de la infección incluyen síntomas similares a la gripe, como fiebre, mialgias y dolor de cabeza. La fiebre se presenta en casi todos los pacientes y suele ser el síntoma de presentación inicial. A menudo, la fiebre es alta y, a veces, se asocia con escalofríos. En ocasiones, la fiebre puede estar ausente en las personas de edad avanzada o puede desaparecer en el momento que se inician los síntomas respiratorios. Por lo general, la erupción y los hallazgos neurológicos están ausentes. Se presentan diarreas en alrededor del 25% de los pacientes.

[71] La fase respiratoria comienza dentro de los dos a cuatro días posteriores al inicio de la fiebre, con una tos seca y no productiva. Esta sintomatología puede progresar hacia una dificultad respiratoria, de manera general, en la segunda semana de la enfermedad, y puede acompañarse o progresar a una hipoxemia. Entre el 10 a 20% de los pacientes, la enfermedad respiratoria evoluciona hasta un cuadro clínico de gravedad extrema como para requerir de la intubación traqueal y ventilación mecánica. La tasa de mortalidad puede ascender hasta el 45% en los pacientes mayores de 60 años, sobre todo en aquellos con una comorbilidad preexistente (por ejemplo, diabetes mellitus, insuficiencia renal y otras afecciones médicas crónicas).[72] Una característica que preocupa en esta enfermedad ha sido que, en personas jóvenes y previamente sanas, muchos de ellos profesionales de la salud, fallecen por una infección por SARS CoV-2. La explicación para esta situación, puede deberse a la exposición a pacientes con cargas virales más altas o debido a la respuesta del hospedero. En contraste, SARS CoV-2 afecta a relativamente pocos niños y parece ser más leve en las edades pediátricas.[73]

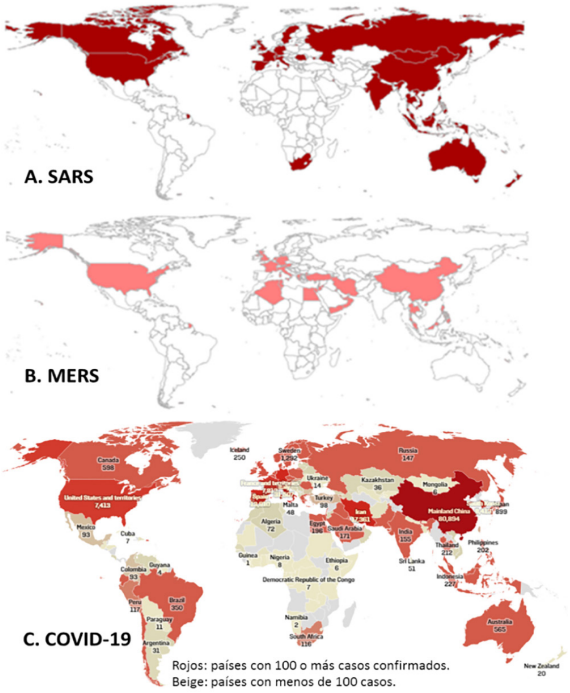

Figura 1. Distribución espacial de (A) SARS, (B) MERS22 y (C) COVID-19.70 Comparación infográfica de los tres principales betacoronavirus en el mundo, 10 de febrero de 2020

La gravedad de la enfermedad asociada con la infección por MERS CoV varía de leve a fulminante y la mayoría de los pacientes experimenta una enfermedad respiratoria aguda grave que requiere hospitalización.[74] Los pacientes con MERS CoV sintomáticos se presentan después de un período de incubación de 2 a 14 días.[75]

El síndrome clínico es similar al SARS, en cuyo caso las personas infectadas presentan al inicio fiebre, mialgias, malestar y escalofríos.[76] La tos es común, pero la dificultad para respirar, la taquipnea con progresión a la neumonía y la insuficiencia respiratoria ocurren al inicio, sobre todo en los pacientes con comorbilidades. A diferencia de otras neumonías atípicas causadas por otros virus, bacterias (micoplasmas o clamidias), los síntomas de las vías respiratorias superiores, como la rinorrea y el dolor de garganta, son poco comunes.[28]

La enfermedad grave se caracteriza por la progresión al síndrome de dificultad respiratoria aguda, con una mediana de dos días entre la hospitalización y el ingreso a la unidad de cuidados intensivos (UCI).[75] En los pacientes graves, las radiografías de tórax y las tomografías computarizadas (TC) muestran con frecuencia enfermedad del espacio aéreo multilobar, opacidades en vidrio esmerilado y derrames pleurales ocasionales. La imagen torácica suele ser normal en los pacientes con enfermedad leve.[77]

Las manifestaciones extrapulmonares son comunes entre los pacientes graves. Hasta un tercio de los pacientes críticos tienen síntomas gastrointestinales, como náuseas, vómitos o diarreas. Se informan lesiones renales agudas en la mitad de los pacientes críticos.[75] Se notifica sobre la muerte fetal en una mujer embarazada con una probable infección por MERS CoV.[78] También se han informado manifestaciones neurológicas sugestivas de encefalitis en tres casos.[79]

El espectro clínico de la COVID-19 varía desde las formas asintomáticas o paucisintomáticas hasta las afecciones clínicas caracterizadas por una insuficiencia respiratoria que requiere ventilación mecánica y apoyo en una UCI, así como las manifestaciones multiorgánicas y sistémicas en términos de sepsis, shock séptico y síndrome de disfunción múltiple de órganos.[80] En uno de los primeros informes sobre la enfermedad, Huang et al.[17] describen que los 41 pacientes sufrían fiebre, malestar general, tos seca y disnea. La TC de tórax muestra neumonía con hallazgos anormales en todos los casos. Alrededor de un tercio de ellos, 13 pacientes requirieron atención en la UCI, y hubo 6 (15%) casos fatales.

Con la evolución de la epidemia se comprenden mejor las manifestaciones clínicas de la COVID-19, las cuales suelen ser inespecíficas e incluyen síntomas comunes como la fiebre, la tos y las mialgias o la fatiga. Al inicio, los pacientes pueden presentar diarreas y náuseas, unos días antes de la fiebre, lo que sugiere que la fiebre es dominante, pero no el principal síntoma de infección. Un pequeño número de pacientes puede tener dolor de cabeza o hemoptisis[81] e incluso pueden estar asintomáticos.[57] Los adultos mayores afectados con comorbilidades, tienen más probabilidades de tener insuficiencia respiratoria debido al daño alveolar severo.[82] El inicio de la enfermedad puede mostrar una rápida progresión a disfunción orgánica (Por ejemplo, shock, síndrome de dificultad respiratoria aguda, lesión cardíaca aguda e insuficiencia renal aguda) e incluso la muerte en los casos graves.[81] Mientras tanto, los pacientes pueden mostrar recuentos normales o más bajos de leucocitos, linfopenia o trombocitopenia, con un tiempo prolongado de tromboplastina activada y un mayor nivel de la proteína C reactiva.[82]

El informe chino de los CDC (del inglés Centers for Disease Control and Prevention), divide las manifestaciones clínicas de la enfermedad por su gravedad:[83]

• Enfermedad leve: no neumonía o neumonía leve; esto ocurre en el 81% de los casos.

• Enfermedad grave: disnea, frecuencia respiratoria ≥ 30/ min, saturación de oxígeno en la sangre (SpO2) ≤ 93%, relación PaO2 / FiO2 [la relación entre la presión arterial del oxígeno (presión parcial de oxígeno, PaO2) y el porcentaje de oxígeno suministrado (fracción de oxígeno inspirado, FiO2)] <300, y/o infiltrados pulmonares > 50% en 24 a 48 horas; esto ocurre en el 14% de los casos.

• Enfermedad crítica: insuficiencia respiratoria, shock séptico y/o disfunción o falla múltiples de órganos; esto ocurre en el 5% de los casos.

El curso clínico de la enfermedad parece predecir una tendencia favorable en la mayoría de los pacientes. En un porcentaje de pacientes aun por definir, después de alrededor de una semana de evolución, hay un empeoramiento repentino de las condiciones clínicas con insuficiencia respiratoria que empeora con rapidez hacia la disfunción o falla múltiples de órganos. Como referencia, se pueden utilizar los criterios de gravedad de la insuficiencia respiratoria y los criterios de diagnóstico de sepsis y shock séptico.[83]

Diagnóstico

Existen varias similitudes entre estos CoV (SARS-CoV, MERS-CoV, SARS-CoV-2) para establecer su diagnóstico. Los tres virus se diagnostican mediante los cultivos celulares de fluidos respiratorios, la detección de anticuerpos en el suero o el ensayo de reacción en cadena de la polimerasa de transcripción inversa en tiempo real (RT PCR) de los fluidos respiratorios (exudado nasofaríngeo, lavado bronquial, aspirado bronquial) o muestras de biopsias, obtenidos de los pacientes. Los tres virus causan neumonía, y la radiografía de los pulmones es una herramienta de diagnóstico importante para la identificación preliminar y amplia de la gravedad de la enfermedad.[22]

Para SARS CoV-2 se consideró que un paciente presentaba la enfermedad con la confirmación por laboratorio de un resultado positivo de la RT-PCR de dos o más muestras clínicas, ya sea de diferentes sitios o analizadas en diferentes laboratorios, obtenidas de pacientes antes o después de la muerte, o si hubo seroconversión por el ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas, ensayo indirecto de anticuerpos fluorescentes o ensayo de neutralización. Se desarrollaron pruebas serológicas para anticuerpos IgG contra SARS CoV-2.[22]

El diagnóstico de MERS CoV por la OMS se definió inicialmente como pacientes que presentan fiebre, tos y hospitalización con sospecha de compromiso del tracto respiratorio inferior[84] en los pacientes con antecedentes de contacto de casos probables o confirmados de la enfermedad, o un historial informado de viaje o residencia dentro de la Península Arábiga. Los casos severos se sometieron a pruebas de laboratorio.[85] Se usó RT-PCR para el diagnóstico confirmatorio y se desarrollaron pruebas de suero adicionales para determinar anticuerpos frente al virus.[22]

Con respecto a la COVID-19, el diagnóstico se realizó al inicio, mediante la evaluación de las características clínicas del paciente, la obtención de imágenes del tórax y el descarte de la neumonía bacteriana y viral común. Una vez descartados los patógenos bacterianos y virales comunes, se obtuvieron muestras del tracto respiratorio superior e inferior para el cultivo celular y el análisis de secuenciación profunda.[19] El ensayo RespiFinder Smart 22 kit (PathoFinder BV), se usó para detectar el ARN viral al apuntar a una región consenso de ARN polimerasa dependiente de ARN de pan β-CoV.[17] Se desarrolló una prueba de diagnóstico poco después del aislamiento viral.[22]

Aunque la RT-PCR sigue siendo el estándar de referencia para hacer un diagnóstico definitivo de infección por SARS-CoV-2,[86] la alta tasa de falsos negativos[57] y la falta de disponibilidad del ensayo en la etapa temprana del brote restringieron el diagnóstico rápido de los pacientes infectados.Los exámenes radiológicos, especialmente la TC de tórax, juegan un papel importante en la lucha contra esta enfermedad infecciosa,[87] ya que esta puede identificar la infección pulmonar en la fase temprana[88] e impulsar sistemas más grandes de vigilancia y respuesta de salud pública.[89] La adición de la TC de tórax para el diagnóstico dio como resultado en Hubei, China, 14 840 nuevos casos confirmados (13 332 casos con el diagnóstico clínico), notificados el 13 de febrero de 2020.[90]

El Programa de Diagnóstico y Tratamiento de la Neumonía por Coronavirus de 2019 (sexta versión de prueba), basado en las recomendaciones de la OMS sobre el SARS y el MERS,[63] establece que un paciente con un historial de exposición y dos condiciones clínicas se considera un caso sospechoso. Si no hay antecedentes definidos de exposición, los pacientes sospechosos deben cumplir tres condiciones clínicas (tabla 4). Según la quinta edición del ensayo,[87] los hallazgos de la neumonía viral en la TC de tórax se consideran evidencia de diagnóstico clínico de infección por SARS-CoV-2. Sin embargo, la OMS no acepta la TC sin confirmación de RT-PCR hasta el 17 de febrero de 2020,[91] por lo cual se elimina el término del diagnóstico clínico de dichas normas.[87] El diagnóstico etiológico final de SARS CoV-2, es necesario, lo que puede confirmarse aun más mediante un ensayo de RT-PCR positivo para la COVID-19, utilizando muestras respiratorias o de sangre o mediante la secuenciación de genes virales a partir de las muestras respiratorias o de la sangre que tienen una alta homología con la COVID-19. Según las manifestaciones clínicas, los pacientes confirmados se dividen en leves, moderados, graves y críticos (tabla 5).[87]

*El contacto cercano se define como exposiciones relacionadas con la atención médica, incluida la atención directa para pacientes con la COVID-19 confirmado, colaboración con trabajadores de la salud con la COVID-19

confirmado, visitando o permaneciendo en el mismo ambiente cerrado con pacientes con la COVID-19 confirmado o miembros que viven en el mismo entorno familiar con pacientes con la COVID-19 confirmado.

Tabla 4. Definición de caso para la vigilancia de la enfermedad por SARS-CoV-2. Comisión de Salud de China.[87]

Caso sospechoso Presente al menos dos de las siguientes condiciones: I. Fiebre y/o síntomas respiratorios (Por ejemplo, tos, mialgia, fatiga). II. Características de imagen de la neumonía viral. III. Recuento normal o bajo de glóbulos blancos o linfocitos reducidos en el inicio temprano. **Y** Una o más de las siguientes exposiciones durante los 14 días previos al inicio de los síntomas: 1) Historial de viajes o residencia en Wuhan, otras áreas con transmisión local reciente de la COVID-19, o la comunidad local con un paciente confirmado. 2) Contacto cercano* con el paciente con la COVID-19, confirmado por laboratorio (positivo para prueba de ácido nucleico). 3) Contacto cercano con personas de Wuhan o áreas aledañas o comunidades locales con fiebre o síntomas respiratorios. 4) Inicio de clúster. Los pacientes sin historial de exposición deben cumplir todas las condiciones I, II y III.
Caso diagnosticado clínicamente (agregado en la quinta edición de prueba, pero eliminado en la sexta edición de prueba) El caso sospechoso con hallazgos de imagen típicos de neumonía (solo para Hubei).
Caso confirmado Los casos sospechosos tienen al menos una de las siguientes pruebas etiológicas: I. Reacción en cadena de polimerasa de fluorescencia en tiempo real positiva de la muestra respiratoria o de sangre del paciente para el ácido nucleico de SARS-CoV-2. II. Las secuencias de genes virales en muestras respiratorias o sanguíneas son homólogas a SARS-CoV-2.

Tabla 5. Criterios para la gravedad clínica de la neumonía por coronavirus confirmada 2019 (COVID-19) neumonía.

Tipos	Recomendaciones
Templado	Síntomas clínicos leves [fiebre <38 °C (sofocada sin tratamiento), con o sin tos, sin disnea, sin jadeo, sin enfermedad crónica] No hay hallazgos de imagen de neumonía
Moderado	Fiebre, respiratorias síntomas, imágenes hallazgos de la neumonía.
Grave	Conoce cualquiera de los siguientes: a. Respiratorio angustia, RR ≥ 30 veces / min b. SpO2 <93% en reposo c. PaO2 / FiO2 ≤ 300 mm Hg * Los pacientes que muestran una progresión rápida (> 50%) en las imágenes de CT dentro de las 24-48 horas deben tratarse como graves (agregado en la sexta edición del ensayo).
Crítico	Conoce cualquiera de los siguientes: a. Respiratorias insuficiencia, necesita mecánica asistencia. b. Shock. c. Insuficiencia orgánica "extra pulmonar", se necesita una unidad de cuidados intensivos.

Abreviaturas. RR: frecuencia respiratoria; SpO_2: saturación de oxígeno; PaO_2: presión parcial de oxígeno; FiO_2: fracción de oxígeno inspirado.

CONCLUSIONES

SARS-CoV, MERS-CoV y SARS-CoV-2 causan infecciones emergentes que permanecen en sus reservorios naturales durante mucho tiempo, su transmisión y posterior propagación en los humanos se debe en gran medida a las actividades humanas.

Dado que las características virológicas, el comportamiento epidemiológico y las manifestaciones clínicas son similares para estos tres coronavirus, las medidas de contención y tratamiento poblacional e individual deben asumirse a partir de las experiencias de las dos primeras epidemias notificadas (SARS y MERS), ocasionadas por los coronavirus SARS-CoV y MERS-CoV, respectivamente.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Tyrrel DAJ, Almedia JD, Berry DM, Cunningham CH, Hamre D, Hofstad MS, Malluci L, McIntosh K. Coronavirus. Nature. 1968;220:650.

2. Ren W, Li W, Yu M, Hao P, Zhang Y, Zhou P, et al. Full-length genome sequences of two SARS-like coronaviruses in horseshoe bats and genetic variation analysis. J. Gen. Virol. 2006;87(Pt 11):3355-9. DOI: 10.1099/vir.0.82220-0.

3. Yin Y, Wunderink RG. MERS, SARS and other coronaviruses as causes of pneumonia. Respirology. 2018;23:130–7. DOI: 10.1111/resp.13196.

4. Zhong NS, Zheng BJ, Li YM, Poon LLM, Xie ZH, Chan KH, et al. Epidemiology and cause of severe acute respiratory syndrome (SARS)

in Guangdong, People's Republic of China, in February, 2003. 2003;362(9393):1353-8. https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(03)14630-2/fulltext
5. Zaki AM, van Boheemen S, Bestebroer TM, Osterhaus AD, Fouchier RA. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. N Engl J Med. 2012 Nov 8;367(19):1814-20. DOI: 10.1056/NEJMoa1211721.
6. Chan-Yeung M, Xu RH. SARS: epidemiology. Respirology. 2003;8:9-14. DOI:10.1046/j.1440-1843.2003.00518.x.
7. Paules CI, Marston D, Fauci AS. Coronavirus infections-more than just the common cold. JAMA. 2020;323(8):707-8. doi:10.1001/jama.2020.0757.
8. Cotten M, Watson SJ, Kellam P, Abdullah A, Hatem M, Assiri A, et al. Transmission and evolution of the Middle East respiratory syndrome coronavirus in Saudi Arabia: a descriptive genomic study. Lancet. 2013;382(9909):1993–2002. DOI:10.1016/S0140-6736(13)61887-5.
9. World Health Organization 2018. WHO MERS-CoV global summary and assessment of risk—August 2018. www.who.int/csr/disease/coronavirus_infections/risk-assessment-august-2018.pdf
10. Hijawi B, Abdallat M, Sayaydeh A, Alqasrawi S, Haddadin A, Jaarour N, et al . Novel coronavirus infections in Jordan, April 2012: epidemiological findings from a retrospective investigation. EMHJ. 2013;19(1):12–8. http://www.emro.who.int/emhj-vol-19-2013/s1/novel-coronavirus-infections-epidemiological-findings-from-a-retrospective-investigation.html
11. WHO. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS CoV). http://www.who.int/csr/don/2013_10_04/en/index.html.
12. Bermingham A, Chand MA, Brown CS, Aarons E, Tong C, Langrish C, et al. Severe respiratory illness caused by a novel coronavirus, in a patient transferred to the United Kingdom from the Middle East, September 2012. Euro Surveill. 2012;17(40): 20290. DOI:10.2807/ese.17.40.20290-en.
13. Buchholz U, Müller MA, Nitsche A, Sanewski A, Wevering N, Bauer-Balci T, et al. Contact investigation of a case of human novel coronavirus infection treated in a German hospital, October-November 2012. Euro Surveill. 2013;18(8):20406. DOI:10.2807/ese.18.08.20406-en.
14. Gulland A. Novel coronavirus spreads to Tunisia. BMJ. 2013;346:3372. DOI: 10.1136/bmj.f3372.
15. Gulland A. Two cases of novel coronavirus are confirmed in France. BMJ. 2013;346:3114. DOI: 10.1136/bmj.F3114.
16. Puzelli S, Azzi A, Santini MG, Di Martino A, Facchini M, Castrucci MR, et al. Investigation of an imported case of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) infection in Florence, Italy, May to June 2013. Euro Surveill. 2013;18(34):20564. DOI:10.2807/1560-7917.ES2013.18.34.20564.
17. 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. 2020;395(10223):497-506. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
18. WHO Director-General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020. 2020. https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020.
19. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CG, He JX, et al. Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China. medRxiv preprint first posted online Feb. 9, 2020. DOI: 10.1101/2020.02.06.20020974.
20. WHO. Novel coronavirus(2019-nCoV): situation report—12. 2020. https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200201-sitrep-12-ncov.pdf?sfvrsn=273c5d35_2
21. Kamel MN, Geraghty EM. Geographical tracking and mapping of coronavirus disease COVID-19/severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) epidemic and associated events around the world: how 21st century GIS technologies are supporting the global fight against outbreaks and epidemics. Int J Health Geogr 2020;19(8). DOI:10.1186/s12942-020-00202-8.
22. Peeri NC, Shrestha N, Rahman MS, Zaki R, Tan Z, Bibi S, et al. The SARS, MERS and novel coronavirus (COVID-19) epidemics, the newest and biggest global health threats: what lessons have we learned?. Int J Epidemiol. 2020. DOI: 10.1093/ije/dyaa033.
23. de Wit E, van Doremalen N, Falzarano D, Munster VJ. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. Nat Rev Microbiol. 2016;14(8):523-34. DOI: 10.1038/nrmicro.2016.81.
24. ICTV. Virus Taxonomy: 2016 Release. https://talk.ictvonline.org/taxonomy
25. Woo PC, Lau SK, Lam CS, Lau CC, Tsang AK, Lau JH, et al. Discovery of seven novel mammalian and avian coronaviruses in the genus deltacoronavirus supports bat coronaviruses as the gene source of alphacoronavirus and betacoronavirus and avian coronaviruses as the gene source of gammacoronavirus and deltacoronavirus. J Virol. 2012;86(7):3995-4008. DOI: 10.1128/JVI.06540-11.
26.Su S, Wong G, Shi W, Liu J, Lai ACK, Zhou J, et al. Epidemiology, genetic recombination, and pathogenesis of coronaviruses. Trends Microbiol. 2016;24(6):490-502. DOI: 10.1016/j.tim.2016.03.003.
27. Van der Hoek L. Human coronaviruses: what do they cause? Antivir Ther. 2007;12(4):651-8. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17944272
28. Hajjar SA, Memish ZA, McIntosh K. Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV): a perpetual challenge. Ann Saudi Med. 2013;33(5):427–36. DOI:10.5144/0256-4947.2013.427.
29. 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. DOI: 10.1056/NEJMoa2001017.
30. Groneberg DA, Hilgenfeld R, Zabel P. Molecular mechanisms of severe acute respiratory syndrome (SARS) Respir Res. 2005;6(1):8. DOI: 10.1186/1465-9921-6-8.
31. Thiel V, Ivanov KA, Putics A, Hertzig T, Schelle B, Bayer S, et al. Mechanisms and enzymes involved in SARS coronavirus genome expression. J Gen Virol. 2003;84(9):2305-15. DOI: 10.1099/vir.0.19424-0.
32. He R, Leeson A, Andonov A, Li Y, Bastien N, Cao J, et al. Activation of AP-1 signal transduction pathway by SARS coronavirus nucleocapsid protein. Biochem Biophys Res Commun. 2003;311(4):870-6. DOI: 10.1016/j.bbrc.2003.10.075. pdf?sfvrsn=6e50645_2

33. Chang YJ, Liu CY, Chiang BL, Chao YC, Chen CC. Induction of IL-8 release in lung cells via activator protein-1 by recombinant baculovirus displaying severe acute respiratory syndrome-coronavirus spike proteins: identification of two functional regions. J Immunol. 2004;173(12):7602-14. DOI: 10.4049/jimmunol.173.12.7602.

34. Fielding BC, Tan YJ, Shuo S, Tan TH, Ooi EE, Lim SG, et al. Characterization of a unique group-specific protein (U122) of the severe acute respiratory syndrome coronavirus. J Virol. 2004;78(14):7311–18. DOI:10.1128/JVI.78.14.7311-7318.2004.

35. Penttinen PM, Kaasik-Aaslav K, Friaux A, Donachie A, Sudre B, Amato-Gauci AJ, et al. Taking stock of the first 133 MERS coronavirus cases globally – Is the epidemic changing? . Euro Surveill. 2013;18(39):20596. https://www.eurosurveillance.org/images/dynamic/EE/V18N39/art20596.pdf

36. Müller MA, Raj VS, Muth D, Meyer B, Kallies S, Smits SL, et al. Human coronavirus EMC does not require the SARS-coronavirus receptor and maintains broad replicative capability in mammalian cell lines. mBio. 2012;3(6):515-12. DOI: 10.1128/mBio.00515-12.

37. Josset L, Menachery V, Gralinski L, Agnihothram S, Sova P, Carter V, et al. Cell Host Response to Infection with Novel Human Coronavirus EMC Predicts Potential Antivirals and Important Differences with SARS Coronavirus. mBio. 2013;4(3):165–13. DOI: 10.1128/mBio.00165-13.

38. Raj VS, Mou H, Smits SL, Dekkers DH, Muller MA, Dijkman R, et al. Dipeptidyl peptidase 4 is a functional receptor for the emerging human coronavirus-EMC. Nature. 2013;495(7440):251-4. DOI: 10.1038/nature12005.

39. Drosten C, Seilmaier M, Corman VM, Hartmann W, Scheible G, Sack S, et al. Clinical features and virological analysis of a case of Middle East respiratory syndrome coronavirus infection. Lancet Infect Dis. 2013;13(9):745-51. DOI: 10.1016/S1473-3099(13)70154-3.

40. Munster VJ, de Wit E, Feldmann H. Pneumonia from Human Coronavirus in a Macaque Mode. N Engl J Med. 2013;368(16):1560–2. N Engl J Med. 2013;368(16). DOI: 10.1056/NEJMc1215691.

41. Hernández JC, Austin Ramzy T. China Confirms New Coronavirus Spreads from Humans to Humans. 2020. https://www.nytimes.com/2020/01/20/world/asia/coronavirus-china-symptoms.html

42. 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. J Virol. 2020;94(7):127-20. DOI: 10.1128/JVI.00127-20.

43. 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. DOI: 10.1097/CM9.0000000000000722.

44. Wu KL, Peng GQ, Wilken M, Geraghty RJ, Li F. Mechanisms of host receptor adaptation by severe acute respiratory syndrome coronavirus. J Biol Chem 2012;287:8904–11. DOI: 10.1074/jbc.M111.325803.

45. Zhang H, Penninger JM, Li Y, Zhong N, Slutsky AS. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. Intensive Care Med 2020;46:586–90.. DOI:10.1007/s00134-020-05985-9.

46. 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. Lancet. 2020;395(10224):565-74. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8.

47. Wei Q, Wang Y, Ma J, Han J, Jiang M, Zhao L, et al. Description of the first strain of 2019-nCoV, C-Tan-nCoV Wuhan Strain — National Pathogen Resource Center, China, 2020;2(6). http://weekly.chinacdc.cn/en/article/id/e3a460f1-661b-4180-b562-ecd8e9502082.

48. Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, de Groot RJ, Drosten C, Gulyaeva AA, et al. Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: the species and its viruses – a statement of the coronavirus study group. bioRxiv. Posted 2020. DOI:10.1101/2020.02.07.937862.

49. Leung GM, Hedley AJ, Ho LM, Chau P, Wong IO, Thach TQ, et al. The epidemiology of severe acute respiratory syndrome in the 2003 Hong Kong epidemic: an analysis of all 1755 patients. Ann Intern Med. 2004;141(9):662-73. DOI: 10.7326/0003-4819-141-9-200411020-00006.

50. He JF, Xu RH, Yu DW, Peng GW, Liu YY, Liang WJ, et al. Severe acute respiratory syndrome in Guangdong Province of China: epidemiology and control measures. Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi. 2003;37(4):227-32.

51. Booth CM, Matukas LM, Tomlinson GA, Rachlis AR, Rose DB, Dwosh HA, et al. Clinical features and short-termoutcomes of 144 patients with SARS in thegreater Toronto area. JAMA. 2003;289(21):2801-9. DOI: 10.1001/jama.289.21.JOC30885.

52. Morbidity and Mortality Weekly Report. Severe acute respiratory syndrome-Singapore. JAMA 2003;289:3231– 4.

53. Rivers CM, Majumder MS, Lofgren ET. Risks of death and severe disease in patients with Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus, 2012-2015. Am J Epidemiol. 2016;184(6):460–4. DOI: 10.1093/aje/kww013.

54. Mizumoto K, Saitoh M, Chowell G, Miyamatsu Y, Nishiura H. Estimating the risk of Middle East Respiratory Syndrome (MERS) death during the course of the outbreak in the Republic of Korea, 2015. Int J Infect Dis 2015;39:7–9. DOI: 10.1016/j.ijid.2015.08.005.

55. Wu Han health committee. Notice on the issuance of unexplained viral pneumonia. 2020. http://wjw.wuhan.gov.cn/front/web/showDetail/2020010309017.

56. Yang Y, Lu Q, Liu M, Wang Y, Zhang A, Jalali N, et al. Epidemiological and clinical features of the 2019 novel coronavirus outbreak in China. MedRxiv 2020. DOI: 10.1101/2020.02.10.20021675

57. Chan JF, Yuan S, Kok KH, Kai-Wang T, Chu H, Yang J, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. Lancet 2020;395:514–23. DOI:10.1016/S0140-6736(20)30154-9.

58. 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. DOI: 10.1056/NEJMc2001468.

59. WHO. Coronavirus Disease 2019(COVID-19): situation report—30. 2020. https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200219-sitrep-30-covid-19.pdf?sfvrsn=6e50645_2

60. COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU). Last Updated at 29/4/2020. https://gisanddata.maps.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html#/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6

61. Guan Y, Zheng BJ, He YQ, Liu XL, Zhuang ZX, Cheung CL, et al. Isolation and characterization of viruses related to the SARS coronavirus from animals in southern China. Science. 2003;302(5643):276–8. DOI:10.1126/science.1087139.
62. Chinese SMEC. Molecular evolution of the SARS coronavirus during the course of the SARS epidemic in China. Science. 2004;303:1666–9. DOI: 10.1126/science.1092002.
63. Azhar EI, El-Kafrawy SA, Farraj SA, Hassan AM, Al-Saeed MS, Hashem AM, et al. Evidence for camel-to-human transmission of MERS coronavirus. N Engl J Med 2014;370(26):2499–506. DOI: 10.1056/NEJMoa1401505.
64. Chan RW, Hemida MG, Kayali G, Chu DK, Poon LL, Alnaeem A, et al. Tropism and replication of Middle East respiratory syndrome coronavirus from dromedary camels in the human respiratory tract: An in-vitro and ex-vivo study. Lancet Respir Med. 2014;2(10):813-22. DOI: 10.1016/S2213-2600(14)70158-4.
65. Cauchemez S, Fraser C, Van Kerkhove MD, Donnelly CA, Riley S, Rambaut A, Enouf V, et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus: quantification of the extent of the epidemic, surveillance biases, and transmissibility. Lancet Infect Dis. 2014;14(1):50-6. DOI: 10.1016/S1473-3099(13)70304-9.
66. Alanazi KH, Killerby ME, Biggs HM, Abedi GR, Jokhdar H, Alsharef AA, et al. Scope and extent of healthcare-associated Middle East respiratory syndrome coronavirus transmission during two contemporaneous outbreaks in Riyadh, Saudi Arabia, 2017. Infect Control Hosp Epidemiol. 2019;40(1):79-88. DOI: 10.1017/ice.2018.290.
67. FAO-OIE-WHO MERS Technical Working Group. MERS: Progress on the global response, remaining challenges and the way forward. Antiviral Res. 2018;159:35-44. DOI: 10.1016/j.antiviral.2018.09.002.
68. Lam TTY, Shum MHH, Zhu HC, Tong YG, Ni XB, Liao YS, et al. Identification of 2019-nCoV related coronaviruses in Malayan pangolins in southern China. bioRxiv preprint first posted online February 18, 2020. DOI: 10.1101/2020.02.13.945485.
69. Wu JT, Leung K. Leung GM. Nowcasting and forecasting the potential domestic and international spread of the 2019-nCoV outbreak originating in Wuhan, China: a modelling study. Lancet 2020;395(10225):689-97. DOI:10.1016/S0140-6736(20)30260-9.
70. WHO, CDC, NHC, AND OTHER SOURCES VIA WORLDOMETER. Mapping the Coronavirus Outbreak. https://foreignpolicy.com/2020/03/04/mapping-coronavirus-outbreak-infographic/
71. Poutanen SM, Low DE, Henry B, Finkelstein S, Rose D, Green K, et al. Identification of severe acute respiratory syndrome in Canada. N Engl J Med 2003;348:1995-2005. DOI: 10.1056/NEJMoa030634.
72. Peiris JS, Chu CM, Cheng VC, Chan KS, Hung IF, Poon LL, et al. Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus-associated SARS pneumonia: a prospective study. Lancet. 2003;361(9371):1767 72. DOI:10.1016/S0140-6736(03)13412-5.
73. Hon KLE, Leung CW, Cheng WTF, Chan PKS, Chu WCW, Kwan YW, et al. Clinical presentations and outcome of severe acute respiratory syndrome in children. Lancet. 2003;361(9370):1701-3. DOI: 10.1016/s0140-6736(03)13364-8.
74. Memish ZA, Alimuddin ZI, Al-Hakeem RF, Al-Rabeeah AA, Stephens GM. Family Cluster of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Infections. N Engl J Med 2013;368:2487-94. DOI: 10.1056/NEJMoa1303729.
75. Arabi YM, Arifi AA, Balkhy HH, Najm H, Aldawood AS, Ghabashi A, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with Middle East respiratory syndrome coronavirus infection. Ann Intern Med. 2014;160(6):389-97. DOI: 10.7326/M13-2486.
76. Peiris J, Yuen KY, Osterhaus A, Stöhr K. The Severe Acute Respiratory Syndrome. N Engl J Med 2003;349:2431-41. DOI: 10.1056/NEJMra032498.
77. Arabi YM, Balkhy HH, Hayden FG, Bouchama A, Luke T, Baillie JK, et al. Middle East Respiratory Syndrome. N Engl J Med. 2017;376(6):584 94. DOI: 10.1056/NEJMsr1408795.
78. Payne DC, Iblan I, Alqasrawi S, Al Nsour M, Rha B, Tohme RA, et al. Jordan MERS-CoV Investigation Team. Stillbirth during infection with Middle East respiratory syndrome coronavirus. J Infect Dis. 2014;209(12):1870-2. DOI: 10.1093/infdis/jiu068.
79. Arabi YM, Harthi A, Hussein J, Bouchama A, Johani S, Hajeer AH, et al. Severe neurologic syndrome associated with Middle East respiratory syndrome corona virus (MERS-CoV). Infection. 2015;43(4):495-501. DOI: 10.1007/s15010-015-0720-y.
80. Cascella M, Rajnik M, Cuomo A, Dulebohn S, Di Napoli R. Features, Evaluation and Treatment Coronavirus (COVID-19) [Updated 2020 Mar 8]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776/
81. 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):1061-69. DOI:10.1001/jama.2020.1585.
82. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Lancet. 395(10223):507-13 DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7. https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30211-7/fulltext
83. Wu Z, Mc Googan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. JAMA. 2020;323(13):1239-42. DOI:10.1001/jama.2020.2648.
84. Nassar MS, Bakhrebah MA, Meo SA, Alsuabeyl MS, Zaher WA. Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) infection: epidemiology, pathogenesis and clinical characteristics. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2018;22(15):4956-61. DOI: 10.26355/eurrev_201808_15635.
85. Assiri A , Al-Tawfiq JA , Al-Rabeeah AA , Al-Rabiah FA, Al-Hajjar S, Al-Barrak A, et al. Epidemiological, demographic, and clinical characteristics of 47 cases of Middle East respiratory syndrome coronavirus disease from Saudi Arabia: a descriptive study. Lancet Infect Dis. 2013;13(9):752-61. DOI: 10.1016/S1473-3099(13)70204-4.

86. Chinese Society of Radiology. Radiological diagnosis of new coronavirus infected pneumonitis: Expert recommendation from the Chinese Society of Radiology (First edition). Chin J Radiol, 2020,54(00):1. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1005-1201.2020.0001.
87. General Office of National Health Committee. Office of state administration of traditional Chinese medicine. Notice on the issuance of a programme for the diagnosis and treatment of novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (trial fifth edition) (2020-02-26) [EB/OL]. http://bgs.satcm.gov.cn/zhengcewenjian/2020-02-06/12847.html
88. Kanne JP. Chest CT findings in 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infections from Wuhan, China: key points for the radiologist. Radiology 2020 295:1:16-7. DOI:10.1148/radiol.2020200241.
89. Ng M, Lee EYP, Yang J, Yang F, Li X, Wang H, et al. Imaging profile of the COVID-19 infection: Radiologic findings and literature review. Radiology: Cardiothoracic Imaging 2020;2(1):200034. DOI: 10.1148/ryct.2020200034.
90. Zu ZY, Jiang MD, Xu PP, Chen W, Ni QQ, Lu GM, et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Perspective from China. Radiology 2020. DOI: 10.1148/radiol.2020200490.
91. WHO. Coronavirus Disease 2019(COVID-19): situation report—28. 2020. https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200217-sitrep-28-covid-19.pdf?sfvrsn=a19cf2ad_2.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Contribución a la teoría: Todos los autores participamos en la discusión de los resultados y hemos leído, revisado y aprobado el texto final del artículo.

Dirección para la correspondencia: Alberto José Piamo. Puerto Ayacucho, Estado Amazonas, República Bolivariana de Venezuela.

Correo electrónico: b51amazonas@gmail.com

Licencia Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-Compartir Igual 4.0 BY-NC