



ARTÍCULO DE REVISIÓN DOCUMENTAL: EXTENSO.

Academia Nacional de Medicina - Liderando Desde 1873
anmdecolombia.net

PANORAMA DEL CORONAVIRUS 2 DEL SÍNDROME RESPIRATORIO AGUDO SEVERO (SARS-COV-2).

**Outlook: Severe acute respiratory syndrome
coronavirus 2 (SARS-CoV-2).**

Título cortó: Panorama del SARS-CoV-2.

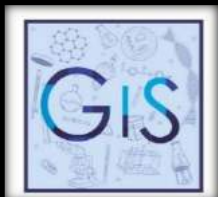
1. Jhan Sebastián Saavedra-Torres MD
2. María Virginia Pinzón Fernández. Ph.D
3. Luisa Fernanda Zúñiga Cerón MD
4. Víctor Holguín Prieto, MD
5. Esteban Darío Zambrano López , MD
6. Carolina Salguero Bermúdez Ph.D
7. Víctor Hugo Lozano Fernández. MD
8. Yeick Exneider Arias Galindo .Adm

Autor Correspondiente: Jhan Sebastian Saavedra Torres. Calle 161N N° 54-18, edificio III, apartamento 404. Teléfono: 57 317-7253134. Bogotá. Colombia.
E-mail: Jhansaavedra@unicauca.edu.co. Directora: María Virginia Pinzón Fernández - mvpinzonf@gmail.com

Archivo de libre acceso:



Créditos: Universidad del Cauca- Medicina Interna-
En revisión para Publicación.



Enfermedad por coronavirus (COVID-19)



BIOGRAFÍA DE AUTORES:

Jhan Sebastián Saavedra-Torres, Universidad del Cauca

Médico y Cirujano. Universidad del Cauca, Facultad de Ciencias de la Salud, Departamento de Medicina Interna. Corporación Del Laboratorio al Campo (DLC). Programa de Investigación Humana de la NASA (Universidad de Houston). Grupo de Investigación en Salud (GIS). Popayán, Colombia.

María Virginia Pinzón Fernández, Universidad del Cauca

Ph.D en Antropología médica. Bacterióloga. Esp. Educación. Maestría en Salud Pública. Profesora titular de la Universidad del Cauca. Popayán, Colombia.

Luisa Fernanda Zúñiga Cerón, Grupo de Investigación en Salud (GIS)

Médica y Cirujana. Universidad del Cauca, Facultad de Medicina. Corporación Del Laboratorio al Campo (DLC). Programa de Investigación Humana de la NASA, Grupo de Investigación en Salud (GIS). Popayán, Colombia.

Víctor Adolfo Holguín Prieto – Escuela Latinoamericana de Medicina, Habana

Médico internista, Profesor de la Universidad del Cauca, Facultad de Ciencias de la Salud, Departamento de Medicina Interna. Hospital Susana Lopez de Valencia. Popayán, Colombia.

Esteban Darío Zambrano López. Universidad San Martín

Médico y Cirujano, Universidad San Martín. Hospital Susana Lopez de Valencia. Grupo de Investigación en Salud (GIS). Popayán, Colombia.

Carolina Salguero Bermúdez - Harvard University

Bioquímica y Ph.D en Harvard University- Molecular And Cell Biology. Integrante del Grupo de Investigación en Salud (GIS). Universidad del Cauca.

Víctor Hugo Lozano Fernández - Universidad Nacional Autónoma de México UNAM

Médico Internista, Infectólogo, especialista en VIH/SIDA; Hospital Universitario San José De Popayán, Profesor de la Universidad del Cauca, Facultad de Ciencias de la Salud, Departamento de Medicina Interna Popayán, Colombia.

Yeick Exneider Arias Galindo - Universidad del Cauca

Administrador de Empresas Profesional. Universidad Nacional Abierta y a Distancia UNAD, Maestrante en Ciencias Económicas y de Gestión, Pontificia Universidad Javeriana Cali, Facultad de Ciencias Económicas y Administrativas. Grupo de Investigación Actores, Procesos e Instituciones Políticas GIAPRIP -Semillero AGORA Investigación Política-, Universidad del Cauca.



Academia Nacional de Medicina - Liderando Desde 1873
anmdecolombia.net

Créditos: Universidad del Cauca- Medicina Interna-
En revisión para Publicación.

Enfermedad por coronavirus (COVID-19)



INTRODUCCIÓN: Fue nombrado como 2019-nCoV por la Organización Mundial de la Salud (OMS); lo que sí es resaltable es que gran parte de los coronavirus producen enfermedades leves a moderadas, como el resfrío común. El nuevo coronavirus 2019 (2019-nCoV; coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2)) se ha extendido rápidamente desde su reciente identificación en pacientes con neumonía grave en Wuhan, China. El 11 de marzo la Organización Mundial de la Salud declaró formalmente que la epidemia de COVID-19 es una pandemia, el primero de tales anuncios para un coronavirus. El análisis filogenético muestra que 2019-nCoV es un nuevo miembro de los coronavirus que infectan a los humanos. Desafortunadamente las teorías de conspiración pierden fuerza.

El virus SARS-CoV-2 detrás de la pandemia en curso, deja claro que evolucionó a partir de cepas naturales, de más de tres tipo de virus, según nuevos análisis genómicos de comparación. Se tiene claro que hay una alerta en los espacios clínicos por los factores de riesgo inminentes, relacionados con comorbilidades como hipertensión, inmunosupresión, diabetes, anomalías de la coagulación sanguínea, entre otros, los cuales han contribuido al aumento de la mortalidad. El virus generó además, una alarma para la salud pública por la replicación de forma exponencial que ha afectado individuos, regiones y colapsando las sociedades y las economías mundiales.

LUGAR DONDE SE REALIZÓ EL ESTUDIO: Grupo de Investigación en Salud de la Universidad del Cauca- Popayán. **OBJETIVO:** El objetivo es detallar a partir de la literatura el panorama del coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (sars-cov-2).

PALABRAS CLAVE: Coronavirus, zoonosis, virus, epidemia, pandemia, salud, economía, mortalidad.

Enfermedad por coronavirus (COVID-19)



METODOLOGÍA: Se desarrolló una revisión bibliográfica y análisis sistemático de la evidencia en síndrome respiratorio agudo severo (sars-cov-2) y sus enlaces históricos de evidencia en comparación con otras pandemias en un margen de tiempo entre el año 1990 al 2019 permitiendo un total de 50 documentos seleccionados con un alto rigor metodológico, a partir de la búsqueda bibliográfica en las bases de datos Nature Reviews, Cochrane, EBSCO, Naxos, Scielo, NEJM, Elsevier, Pubmed, Redalyc, Wiley, Springer, ScienceDirect, Medwave, Bases de datos a las que ofrecen acceso la Universidad del Cauca y la Universidad de Harvard. La búsqueda se limitó a la revisión de artículos publicados en el idioma inglés y español; y se desarrolló utilizando los términos MeSH: “Categoría de organismos, Virus, Virus ARN, Nidovirales, Pandemia, Epidemia, Genética, Coronaviridae, Coronavirus”.

Para la gestión y la organización de la información, se utilizó el programa Mendeley de libre acceso. Se seleccionaron únicamente estudios tipo: estudios de cohorte, estudios de biología experimental, reporte de casos, estudios de intervención, meta- análisis, artículos originales y artículos de revisión documental que demostraran rigor sistemático y que se enfocaran en los aspectos clínicos, bioquímicos, biológicos, patológicos y experimentales acerca síndrome respiratorio agudo severo (sars-cov-2).

RESULTADOS: Los avances en la investigación Bioquímica y molecular del síndrome respiratorio agudo severo (sars-cov-2) de muestra que no es una conspiración la configuración de este coronavirus; además deja al mundo sin tratamiento específico para contrarrestar, solo para manejar síntomas. En su transcurso de afección deja al pulmón con respuestas inflamatorias que predisponen a la acción de fibrosis. **CONCLUSIONES:** La respuesta a esta pandemia está basada en los cuidados preventivos y no en los curativos.



INTRODUCCIÓN, NUEVO CORONAVIRUS 2019:

El equipo de investigación de la Universidad del Cauca, el cual tiene dentro de sus líneas de investigación las enfermedades infecciosas, especialmente aquellas que afectan la salud pública, se ha propuesto la meta de explicar de manera sencilla y clara bajo las bases de datos de los mejores artículos de investigación con alto nivel de impacto, los estudios y evidencias acerca del Coronavirus y sus interacciones moleculares.

El nuevo coronavirus 2019 (2019-nCoV; coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2)) se ha extendido rápidamente desde su reciente identificación en pacientes con neumonía grave en Wuhan, China(1). La denominación COVID-19, hace referencia al acrónimo en inglés de enfermedad por el coronavirus 2019. En el transcurso de la civilización humana, las infecciones virales han causado millones de muertes en humanos en todo el mundo, lo que ha impulsado el desarrollo de medicamentos antivirales con una necesidad apremiante (1,2).

Los primeros casos se detectaron en diciembre del 2019 en personas que habían estado en un mercado de pescado de la ciudad de Wuhan, China, donde también se venden otros animales especialmente aves y serpientes. Como otros coronavirus, el 2019-nCoV es un virus procedente de otra especie que ha adquirido la capacidad de infectar a los humanos. La especie originaria parece ser el murciélago, manteniéndose sin certeza el paso intermedio hasta su salto a la especie humana (3–5).

Debido a que los primeros casos de la enfermedad estaban relacionados con la exposición directa al mercado mayorista de mariscos Huanan de Wuhan, se presumió que la transmisión de animal a humano era el mecanismo principal. Sin embargo, los casos posteriores no se asociaron con este mecanismo de exposición. Por lo tanto, se concluyó que el virus también podría transmitirse de persona a persona, y los sujetos sintomáticos son la fuente más frecuente de propagación (6).

Enfermedad por coronavirus (COVID-19)



Al igual que con otros patógenos respiratorios, como la gripe y el rinovirus, se cree que la transmisión se produce a través de las gotas respiratorias al toser y estornudar (6). Dada la capacidad de sobrevivir en superficies una vez expulsado con las secreciones respiratorias, el mecanismo de transmisión por contacto al transportarse hasta las membranas mucosas ha resultado un medio efectivo de propagación (7–9).

La transmisión de forma o tipo aerosol, también es posible en caso de exposición prolongada a concentraciones elevadas en espacios cerrados. El análisis de los datos relacionados con la propagación del SARS-CoV-2 en China indica que es necesario un contacto cercano entre las personas. La propagación, de hecho, se limita principalmente a miembros de la familia, profesionales de la salud y otros contactos cercanos (6). A partir de lo anterior, se ha definido que las personas infectadas pueden dejar un “rastro” del virus en superficies inanimadas como el cobre, el plástico, con capacidad de supervivencia hasta por 72 horas, lo cual es una alerta más a tener en cuenta para el control de la infección (7–9).

ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD Y EL 2019-NCOV:

El nuevo coronavirus fue nombrado como 2019-nCoV por la Organización Mundial de la Salud (OMS); es de resaltar que gran parte de los coronavirus producen enfermedades leves a moderadas, como el resfriado común. Sin embargo, algunos tipos pueden provocar cuadros más graves como el síndrome respiratorio Agudo Grave (SARS) o el síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS), identificados en años anteriores (1,2).

Es importante reconocer las investigaciones que se desarrollan en estos días y definidas como “urgentes”, para combatir y definir el brote en curso de COVID-19, causado por el nuevo coronavirus SARS-CoV-2 (2,10,11).

El 11 de marzo la Organización Mundial de la Salud declaró formalmente que la epidemia de COVID-19 es una pandemia, el primero de tales anuncios para un coronavirus. El director general de la Organización Mundial de la Salud (OMS), Dr. Tedros Adhanom Ghebreyesus, reiteró la necesidad de generar una estrategia exhaustiva para la crisis, que incluye aislamiento, pruebas y tratamiento de todos los casos y rastreo de todo contacto, así como preparación de hospitales y profesionales de la salud para los desafíos que surgirán (12).

**Créditos: Universidad del Cauca- Medicina Interna-
En revisión para Publicación.**

Enfermedad por coronavirus (COVID-19)



Desde el primer brote de coronavirus en Wuhan, China, la enfermedad se ha extendido rápidamente por todo el mundo sin respetar fronteras. A la luz de los conocimientos actuales, los ancianos, los diabéticos y las personas inmunocomprometidas tienen el riesgo más significativo (13,14)..

El problema más importante que enfrentan las personas con diabetes mellitus es que pueden tener peores resultados; si bien no una mayor posibilidad de contraer el virus. Hasta la actualidad, las personas con diabetes tuvieron tasas mucho más altas de complicaciones graves y muerte que las personas sin diabetes (14).

En general, las personas con diabetes tienen más probabilidades de experimentar síntomas y complicaciones graves cuando se infectan con un virus. Si la diabetes está bien controlada, el riesgo de enfermarse gravemente por COVID-19 es casi el mismo que el de la población general. No hay datos que reconozcan que el COVID-19 representará una diferencia de riesgo entre la diabetes mellitus tipo 1 y la diabetes mellitus tipo 2, siendo los riesgos similares para ambos (14).

Cuando las personas con diabetes no tienen adecuadamente controlada la enfermedad y experimentan niveles de glucemia fluctuantes, generalmente corren el riesgo de sufrir una serie de complicaciones bien conocidas y caracterizadas. Tener una enfermedad cardíaca u otras complicaciones además de la diabetes podría empeorar la posibilidad de enfermarse gravemente por COVID-19. COVID-19 está demostrando ser una enfermedad más grave que la gripe estacional (14).

“URGENCIA” ACERCA DEL BROTE DE SARS-COV-2:

Se sabe que la investigación sobre la biología básica de la infección por otros coronavirus (2), su detección, tratamiento y evolución, investigación sobre la epidemiología de las enfermedades virales emergentes y la cobertura de los eventos actuales, tiene mucha evidencia (11,15).

Cuando un nuevo patógeno que causa una epidemia global en humanos, aparece o reaparece, nace una pregunta clave (2), ¿de dónde viene este virus?; la falta del origen definitivo de 2019-nCoV ha llevado a especular que 2019-nCoV podría derivarse de la manipulación genética o incluso para el uso como arma biológica (11,16).

Enfermedad por coronavirus (COVID-19)



Esto es especialmente importante para una enfermedad infecciosa zoonótica que salta de animales a humanos (2,17,18). Conocer el origen de dicho patógeno es crítico para desarrollar medios para bloquear la transmisión adicional y desarrollar vacunas (1,2,15,16).

El descubrimiento del origen de un nuevo patógeno humano es un proceso sofisticado que requiere validaciones científicas extensas y vigorosas y generalmente lleva muchos años, como los casos del Virus linfotrópico humano de células T tipo 1 (HTLV-1), virus de inmunodeficiencia humana (VIH) causante del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), síndrome respiratorio agudo severo por coronavirus 1 (SARS) y el síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS) (1,2,15,16).

El síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS) es una enfermedad respiratoria vírica provocada por un nuevo coronavirus, que fue detectado por primera vez en Arabia Saudita en 2012, y relacionados con transmisión por dromedarios. Los coronavirus son una extensa familia de virus causantes de enfermedades que van desde el resfriado común al síndrome respiratorio agudo severo (SRAS) (está repetido, se puede quitar) (16).

Se pueden prever varias opciones para controlar o prevenir infecciones emergentes de con la posible acción de incluir vacunas, anticuerpos monoclonales, terapias basadas en oligonucleótidos, péptidos, terapias de interferón y fármacos de molécula pequeña. Sin embargo, es probable que las nuevas intervenciones requieran meses o años para desarrollarse. Desafortunadamente, todavía no se ha aprobado ninguna droga o vacuna para tratar los coronavirus humanos(2).

Dada la urgencia del brote de SARS-CoV-2, se han usado pruebas fallidas con agentes antivirales existentes aprobados o en desarrollo para tratar infecciones causadas por el VIH, los virus de la hepatitis y la influenza tipo 1(1).

Según la experiencia terapéutica con otras dos infecciones causadas por coronavirus humanos, se ha visto que el brote de SARS-CoV-2 no responde a las terapias que se hicieron con el síndrome respiratorio de Oriente Medio y otras infecciones (2).



EL ANÁLISIS FILOGENÉTICO EN EL 2019- NCOV DESCARTA CONSPIRACIÓN:

El análisis filogenético muestra que 2019-nCoV es un nuevo miembro de los coronavirus que infectan a los humanos. Es genéticamente homogéneo pero distinto de los coronavirus que causan SARS y MERS (17,18).

Desafortunadamente, antes de que las fuentes naturales de los nuevos patógenos estén claramente definidas, las teorías de conspiración de que los nuevos patógenos son creados por el hombre a menudo surgen como fuente. Sin embargo, en todos los casos, tales teorías han sido desacreditadas por la historia (15,19).

La falta del origen definitivo de 2019-nCoV ha llevado a especular que 2019-nCoV podría derivarse de la manipulación genética o incluso para el uso como arma biológica. Esta noción ha sido completamente desacreditada en los medios. Sin embargo, se describe que el 2019-nCoV tenía cuatro inserciones en el gen de la glucoproteína espiga, que es crítico para que el virus ingrese a las células objetivo, y tenía una similitud estructural en comparación con otros coronavirus y posibles virus (17). Esta evidencia existe con base en las secuencias genéticas del 2019-nCoV, al ser revisados los otros coronavirus (CoV) y VIH-1, lo cual se desarrolló mediante comparación y rectificación en la base de datos GenBank (19, 20). Obteniéndose como resultado, la no demostración de evidencias en cuanto a que las secuencias de los virus más resaltables en el mundo sean específicas o manipuladas para insertarlas en un virus de la familia de coronavirus a partir del VIH- tipo 1 o que los virus 2019-nCoV obtuvieran estas inserciones del VIH-1 en un laboratorio, lo que sí es claro es que tienen proteínas de dominio similares y de igual capacidad de infección (19, 20).

De esta forma las teorías de conspiración pierden fuerza (11,19,20). El virus SARS-CoV-2 detrás de la pandemia en curso, deja claro que evolucionó a partir de cepas naturales (17), según un nuevo análisis genómico de comparación (11,19).



SARS-COV-2 Y LA EVIDENCIA CIENTÍFICA:

Existe la tesis que sustenta, que el virus obtuvo mutaciones y se re organizo; se fundamenta en la metodología desarrollada en el artículo científico “The proximal origin of SARS-CoV-2”, el cual sustentan que las secuencias reunidas del genoma de esos virus, que estaban disponibles públicamente como lo son los coronavirus alfa y beta encontrados en una amplia gama de huéspedes animales (11).

Se evidencia en datos aislados de SARS-CoV-2 y de otros coronavirus que infectan a humanos, tienen características notables; el SARS-CoV-2 tiene su dominio de unión al receptor (proteína propia de virus de gran alcance) que con el paso del tiempo y a través de la unión de especies de animales, puede darle la capacidad de optimizarse y realizar múltiples conexiones de códigos que permitan al (ARN) ser modificado y simular otros virus en la naturaleza, cuando hablamos de su mapa genético (11). SARS-CoV-2 bien conocido como el 2019-nCoV (1,15,20), es un beta coronavirus de ARN monocatenario envuelto, de sentido positivo (11).

Este coronavirus tiene material genético que permite a un receptor ser sitio de acción polibásica, o dicho de otro modo, ser capaz de unirse y trabajar dentro de células de animales y humanas, con la capacidad de infectar a través de con múltiples receptores de entrada (17). Es por ello que la conclusión adelantada refleja que ningún tipo de escenario de laboratorio es plausible para crear un virus de tal configuración y luego ser desechado en una población sin desatar repercusiones geopolíticas o de guerra, debido a que la ciencia ahora es verificable y clara para dar evidencia” (11).

SARS-CoV-2 bien conocido como el 2019-nCoV (1,15,20), es un beta coronavirus de ARN monocatenario envuelto, de sentido positivo y no se replica usando ADN intermedio (15).

El empaquetado de ARN genómico en virus de ARN monocatenario de sentido positivo es una parte clave del ciclo infeccioso viral (10), sin embargo, este paso no se comprende completamente. A diferencia de los virus de ADN y ARN bicatenarios, este proceso se combina con el ensamblaje de nucleocápsides (15). Desde el punto de vista del ensamblaje, una de las características más interesantes de estos virus es que el ensamblaje de nucleocápsides y del empaquetamiento de ARN, es que son procesos espontáneos y no se necesita trifosfato de adenosina (ATP) para ingresar a la célula (11,15,19).

Enfermedad por coronavirus (COVID-19)



El término nucleocápside se refiere al material genético envuelto en su cápside. En muchos virus el ensamblaje es automático, es decir, los capsómeros se unen alrededor del ácido nucleico por sí solos (21). El ensamblaje de la nucleocápside y la replicación del ARN de los virus de ARN [en su sigla de expresión "(+) ssRNA"] de sentido positivo se producen en el citoplasma (10,15).

En otros escenarios los enfoques in vitro han demostrado que la selectividad de empaquetamiento de ARN depende de interacciones altamente específicas entre el ARN y la proteína de la cápside (11,15,19). Lo que sí es importante resaltar es que estos virus pueden compartir afinidades con ensamblajes o estructuras proteicas similares a los virus que conocemos, es por ello que hablar de conspiración y creación del laboratorio podría ser válido desde las características genéticas, porque estos virus pueden acoplarse y actuar en múltiples receptores a nivel celular teniendo secuencias internas que asemejen a los virus letales que el mundo científico ha descrito (11,19,20).

2019-nCoV Y SU PARENTESCO CON EL VIH-1:

Además cuando se habla que el 2019-nCoV, podría ser desarrollado, al obtener fragmentos de genes del genoma del VIH-1, no quiere decir que se realizó en laboratorios para aumentar la mortalidad; lo que sí es resaltable es que se encontró y que tiene insertos en el virus 2019-nCoV, idénticos o similares a las regiones altamente variables de 4 glicoproteínas que tiene el VIH tipo 1; estas similitudes se ven en la glicoproteína de la envoltura o en la proteína Gag de algunas cepas únicas del VIH-1; la función del gen gag consiste en producir las proteínas estructurales de los virus que pertenecen a la familia retrovirus; siendo esto lo que desató la polémica de posible acción en laboratorios.

Se identificó este fragmento dentro del virus que simula la proteína descrita en tres países diferentes (Tailandia, Kenia e India); siendo estos para la geopolítica una polémica de ataque económico falso; si se habla de la pobre identidad y rareza en las secuencias del VIH-1, este virus no podría ser la fuente de esas secuencias de inserción en el genoma del 2019-nCoV. Siendo el 2019-nCoV un mapa de secuencias que se comparte con tres virus distintos, que se da en murciélagos y se vio en el VIH -1; Se tiene claro que los tres virus y códigos insertados en el 2019-nCoV son de la familia del coronavirus (19).

**Créditos: Universidad del Cauca- Medicina Interna-
En revisión para Publicación.**



IDENTIFICACIÓN DE LOS ORÍGENES DE SECUENCIAS INSERTADAS EN EL 2019-nCoV:

Junto con el análisis de modelado de estructura en virus, los expertos especularon que estas inserciones, comparten similitud con las proteínas del VIH-1, además podrían proporcionar una afinidad mejorada hacia los receptores de las células huésped y aumentar el rango de células huésped cuando el paciente es infectado por el 2019-nCoV. Es por ello que en ciertos países se usaron los protocolos del VIH y se dieron cuenta que no son útiles (19).

En el porcentaje de similitud a las proteínas que tiene el 2019-nCoV, con los otros virus descritos y sobre las investigaciones acerca de que la posible etiología sea de un murciélago (19,22), es válida ya que la similitud en las secuencias descritas son superiores al 92%, aumentando la probabilidad que el posible reservorio sea un murciélago que pudo haber tenido factores que se predispusieron para entremezclar su material genético (19,20,23).

La identificación de los orígenes de estas secuencias insertadas en tres virus de tipo coronavirus en animales (CoV) (22), tipo murciélago, y la nueva cepa epidémica 2019-nCoV que infecta a humanos inicia a darle fuerzas a la necesidad de profundizar en estudios de que den cuenta de infecciones virológicas zoonóticas, porque es importante la comprensión de cómo los virus (CoV) salta de animales a humanos y se adaptan en este último, generando pandemias (22,24).

Se desconoce cómo los tres virus (CoV) de murciélago obtienen esos insertos. Para que cualquier virus obtenga secuencias de inserción adicionales de otros organismos, requiere que tenga interacciones directas con otros organismos, muy probablemente a través de recombinación homóloga o no homóloga (17,23,24).



FISIOPATOLOGÍA DE LOS CORONAVIRUS:

Los mecanismos de fisiopatología y virulencia de los coronavirus; se da por los vínculos con la función de las poliproteínas del coronavirus, bien conocidas como proteínas no estructurales (nsps); el cual las funciones que cumplen los (nsps) se centran en la modulación del entorno del huésped para apoyar la replicación viral y la síntesis del ARN viral (25,26).

La clave en esta es en el ciclo de vida del coronavirus y su gen replicasa codificado por el mismo virus, que constituye dos tercios del genoma y se traduce en dos poliproteínas de gran actividad (pp1a y pp1ab), el cual por varios pasos bioquímicos, llega a crear enzimas que faltan en el citoplasma de los eucariotas para replicarse a gran velocidad, como objetivo final. Las proteasas virales son componentes de las poliproteínas traducidas (25,26).

La proteasa viral, interviene en la maduración de partículas víricas, es por ello la importancia de entender estas enzimas y buscar fármacos que la inhiban. Son guiadas por las interacciones de los dos tercios del genoma del virus que el mundo hoy padece (25,26).

Muchos virus producen poliproteínas, estas poliproteínas se dividen en proteínas individuales mediante enzimas virales (27,28), con la excepción de los precursores de las proteínas de la envoltura viral, que tienen acceso a las enzimas celulares presentes en los compartimentos subcelulares. El uso de enzimas virales para procesar poliproteínas puede deberse en parte a la falta de proteasas apropiadas en el citoplasma de los eucariotas. Sin embargo, el uso de una proteasa viral también permite que el virus ajuste los eventos de procesamiento, y este control a menudo se usa para regular el ciclo de replicación viral. Siendo el mecanismo principal del 2019-nCoV (25,26).

Los mecanismos de fisiopatología que ejecutan las proteínas no estructurales (nsps) de muchos virus y en especial el coronavirus que ahora amenaza la población humana es bloqueando la respuesta inmune del huésped e intervienen en el complejo de replicación / transcripción viral (25,26).

Enfermedad por coronavirus (COVID-19)



Entre las funciones de las proteínas estructurales, la envoltura tiene un papel crucial en la patogenicidad del virus, ya que promueve el ensamblaje y la liberación viral. Sin embargo, muchas de estas características aún no se han descrito, y ahora importa entender (por ejemplo, las de (nsps) tipo 2 y 11) La información sobre las interacciones específicas entre las proteínas no estructurales (nsps), también está surgiendo en base a estudios bioquímicos, estructurales y funcionales de nsps de otros coronavirus (27,28).

Se necesitará investigación para determinar las características estructurales del SARS-COV-2 que subyacen a los mecanismos patogénicos. En comparación con el SARS, por ejemplo, los datos clínicos iniciales muestran menos afectación respiratoria adicional, aunque debido a la falta de datos extensos, no es posible extraer información clínica definitiva.

CURSO CLÍNICO 2019-nCoV Y FACTORES DE RIESGO:

Existe un estudio de cohortes retrospectivo acerca del curso clínico y factores de riesgo para la mortalidad de pacientes adultos con 2019-nCoV; señalo que los pacientes que no sobrevivieron a la hospitalización presentaron más frecuentemente edad más avanzada y trastornos concomitantes, así como un incremento de los niveles de dímero D (29,30).

Determinando que los factores de riesgo inminentes son los trastornos concomitantes que deriven en inmunosupresión, hipertensión, diabetes, anomalías de la coagulación sanguínea y llevando a la hospitalización del paciente, y al uso prolongado de ventilación no invasiva como factores i que contribuyeron al aumento de la mortalidad (29).

El espectro clínico de 2019-nCoV varía desde formas asintomáticas o paucisintomáticas hasta afecciones clínicas caracterizadas por insuficiencia respiratoria que requiere ventilación mecánica y apoyo en una unidad de cuidados intensivos (UCI), hasta manifestaciones multiorgánicas y sistémicas en términos de sepsis, shock séptico y múltiples síndromes de disfunción orgánica (30).



DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL ANTE 2019-nCoV:

Los síntomas de las primeras etapas de la enfermedad son inespecíficos(7,31). El diagnóstico diferencial debe incluir la posibilidad de una amplia gama de trastornos respiratorios comunes infecciosos y no infecciosos, entre ellos está la posibilidad de Vasculitis, Dermatomiositis, Adenovirus, Influenza, Parainfluenza, Virus sincitial respiratorio (VSR), Rinovirus (resfriado común) (31).

EPIDEMIOLOGIA DE LOS PRIMEROS 425 CASOS REGISTRADOS EN WUHAN:

El estudio publicado en la New England Journal of Medicine (NEJM) del 29 de enero del 2020, resume los primeros 425 casos registrados en Wuhan acerca del 2019-nCoV. El cual indica y demuestra que la edad media de los pacientes es de 59 años, con un rango de 15 a 89 años. Por lo tanto, no informaron casos clínicos en niños menores de 15 años. No hubo diferencias de género significativas, pero es claro que los hombres dieron un porcentaje muy mínimo mayor (6).

Las complicaciones a largo plazo entre los sobrevivientes de la infección clínicamente significativa aún no están disponibles (13). Las tasas de mortalidad para los casos a nivel mundial permanecen entre 1% y 2% (6,13).

CLÍNICA DE LA INFECCIÓN EN HISTOPATOLOGÍA:

Los pulmones infectados mostraron edema e importantes exudados proteicos como grandes glóbulos de proteína; también informaron congestión vascular combinada con grupos inflamatorios de material fibrinoide y células gigantes multinucleadas e hiperplasia de neumocitos. Todo esto asociado a la hipótesis probable de la acción de las nuevas interacciones que ejecutan las proteínas no estructurales (nsps) del coronavirus que aún desconocemos en totalidad (32).



NO EXISTE TRATAMIENTO ANTIVIRAL PARA 2019-NCOV:

No existe un tratamiento antiviral específico recomendado para 2019-nCoV, y actualmente no hay vacuna disponible (13). El tratamiento es sintomático y la oxigenoterapia representa la principal intervención de tratamiento para pacientes con infección grave (7,8). La ventilación mecánica puede ser necesaria en casos de insuficiencia respiratoria refractaria a la oxigenoterapia, mientras que el soporte hemodinámico es esencial para controlar el shock séptico (7–9).

INHIBIDOR DE PROTEASA CLÍNICAMENTE PROBADO, ¿POSIBLE AYUDA TERAPÉUTICA?:

La reciente aparición del nuevo y patógeno coronavirus SARS 2 (SARS-CoV-2) y su rápida propagación nacional e internacional representan una emergencia sanitaria mundial (33). Desentrañar qué factores celulares que utiliza el SARS-CoV-2 para la entrada podría proporcionar información sobre la transmisión viral y revelar objetivos terapéuticos; debidos a que va aumentando la morbilidad si da síntomas (33).

El SARS-CoV-2 penetra en la célula empleando como receptor a la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE-2 por sus siglas en inglés) (34,35), una exopeptidasa de membrana presente fundamentalmente en el riñón, el endotelio, los pulmones y el corazón (33). La función de la ACE2 es la transformación de la Angiotensina I en Angiotensina 1-9 y de la Angiotensina II en Angiotensina 1-7 (36,37).

Enfermedad por coronavirus (COVID-19)



Estos productos finales tienen efectos vasodilatadores, anti fibrosis, antiinflamatorios y favorecen la natriuresis (34–37). Los estudios in vitro, presentan los hallazgos encontrados en cultivos primarios de epitelios de las vías respiratorias humanas de células de tráquea, o bronquios cultivadas con infección del SARS-CoV, demostró la participación y expresión en los epitelios de las vías respiratorias humanas y en el parénquima pulmonar; el receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), siendo esto para muchos el blanco y posible orden de diseñar terapias; lo que sí es evidente en el momento es que el (ACE2) se expresó más abundantemente en la superficie apical que en la superficie basolateral de los epitelios polarizados de las vías respiratorias (33,38).

La expresión epitelial de las vías respiratorias de ACE2 es dinámica y está asociada con la diferenciación celular, un hallazgo que puede ser la base de la susceptibilidad a la infección. El SARS-CoV se replica en epitelios polarizados y sale preferentemente a través de la superficie apical (33,38).

La expresión de ACE2, es para reducir la tensión arterial; contrarregulando la acción de la Angiotensina II (35,37). La ACE2 se ha relacionado con la protección frente a la hipertensión, la arteriosclerosis y otros procesos vasculares y pulmonares. En modelos animales se ha visto que la ausencia de ACE2 da lugar a un mayor daño pulmonar en el Síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) y la sobreexpresión del ACE2 protege frente al mismo (35,36).

En la metodología del estudio se realizó Análisis de inmunotransferencia, Tinción de inmunofluorescencia, Biotinilación de superficie, Microscopía electrónica de barrido, Análisis de ARNm de PCR de transcripción inversa en tiempo real, se usaron Vectores adenovirales, Preparación de lentivirus seudotipados con proteína SARS S e infección de epitelios de las vías respiratorias, Preparación de SARS-CoV de tipo salvaje e infección de epitelios de las vías respiratorias y Ensayos de actividad de β -galactosidasa (33). Se ha observado que los casos graves de COVID-19 presentan niveles de Angiotensina II muy elevados. Y el nivel de Angiotensina II se ha correlacionado con la carga viral de SARS-CoV-2 y el daño pulmonar (33).



Llevando a concluir que la expresión de ACE2 en los epitelios de las vías respiratorias parece ser tanto necesaria como suficiente para la infección por SARS-CoV. La expresión apical de ACE2 en epitelios indica que este receptor de coronavirus es accesible para la aplicación y manejo medico de antagonistas o inhibidores del receptor (33). Hasta la fecha, no se han identificado los factores que regulan la expresión de ACE2 y se cree que el posible tratamiento Coadyudante es usar antagonistas o inhibidores del receptor (33,38).

VACUNAS EN SARS Y MERS ¿SON ÚTILES PARA SARS-CoV-2?:

Las vacunas son el objetivo en síndrome respiratorio Agudo Grave (SARS) o el síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS), pero cuando se reevalúa la experimentación previa en modelos animales realizadas con vacunas frente a los virus SARS y MERS; ha mostrado que vacunas basada en la proteína S, inducen anticuerpos que previenen una infección posterior por el correspondiente virus salvaje (39–41); pero experimentales frente a SARS y MERS se ensayaron posteriormente en humanos en ensayos clínicos fase I; sin embargo nunca se logró llegar a ensayos de fases 2 y 3, que hubieran permitido valorar la respuesta inmune inducida y la protección conferida frente a la enfermedad (39,40).

Es importante dejar anotado que la dificultad para el desarrollo de las vacunas frente al virus SARS-CoV-2, se basa en la historia oscura que vincula los procesos de experimentación y búsqueda de vacunas para SARS y MERS. Sucede que cuando se experimentó anteriormente con animales para crear la vacuna contra SARS y MERS en años anteriores, demostró que alguna de ellas inducía una respuesta inmune, que producía un daño inmunopatológico en los pulmones cuando el animal vacunado se desafiaba con el correspondiente virus salvaje, teniendo efectos secundarios de la vacuna, y es hacer eosinofilia y posible fibrosis pulmonar. Por ahora no hay vacuna para el mundo cuando se piensa en SARS-CoV-2(39–41).



IMPACTO SOCIOECONÓMICO CON EL SARS-COV-2:

Las pandemias son los principales marcos nacionales de gestión de riesgos en muchos países. Las enfermedades infecciosas emergentes están marcadas como motivo de gran preocupación. La realidad es generalmente más perturbadora, puesto que los gobiernos nacionales y las agencias supranacionales equilibran la seguridad sanitaria, los imperativos económicos y sociales con la inteligencia imperfecta y en evolución (42–44).

A diferencia de la emergencia del ébola en África occidental que se presentó en el año 2013-2016, siendo más mortal pero menos contagiosa, posiblemente más aislada y eventualmente contenida en parte por los países más ricos que ponen dinero en África, la cosa cambia cuando se habla del 2019-nCoV, el cual afecta economías más grandes e interdependientes con dilemas de gestión (42,43,45).

Si no sabes cómo afecta la economía sin tocar el área de producción o manejo de servicios al tener personas en casa, solo piensa en el factor que surge y es la erosión de la confianza dentro y también entre países, afectando el liderazgo nacional bajo la presión de los crecientes inconformidades, disturbios, y necesidades sociales no satisfechas, llevando a las confrontaciones económicas en regiones micro y macro, sin dejar de lado las complicaciones que se reflejaran a largo plazo entre las principales potencias (42,45,46).

Cuando se considera necesaria una respuesta política estricta, el sector micro y el macro en empresas se ven afectadas, con efectos a corto plazo y consecuencias a largo plazo menos esperadas y sin planes de contingencia (44–46). El mundo necesita personas ahora que diseñen planes de contingencia y desarrollo de acciones controladas para las pandemias y epidemias (médicos, ingenieros, biólogos, administradores, abogados). El 2019-nCoV ha demostrado las fallas de gobernanza que pueden implicar la inacción o una acción excesivamente entusiasta por parte de autoridades mal preparadas, enfocadas en mantener o recuperar la estabilidad (42,45,46).



EFFECTOS SECUNDARIOS DEL 2019- NCOV EN LA ECONOMÍA:

En general, el crecimiento del PIB en el mundo, puede tener ventajas y desventajas en diferentes países, sus puntos porcentuales pueden llevarse a la baja, cambiando puntos porcentuales del crecimiento del PIB mundial, permitiendo que mercados e ideas de revolución en producción sean innecesarias ante las nuevas demandas que surjan por una pandemia (42,46).

Ahora, quien está pensando en los efectos secundarios que conlleva estar en cuarentenas masivas, todo esto puede llevar a estigmatizar a los sanos y enfermos, además los personajes que están encerrados, tienen el factor de aumentar los riesgos para la salud mental; veamos esto en los tópicos de las personas experimentan estrés, ansiedad y una sensación de aislamiento y pérdida de control sobre sus vidas (42,44,46).

No hay nada bueno que no repercuta en promover lo malo, leyes de orden y caos, siempre tienen variables. Las redes sociales plantean un desafío adicional para confiar: el pánico se propaga más rápido que las pandemias, puesto que las plataformas globales amplifican las incertidumbres y la información errónea (42,44,45).

En resumen, más allá de las preocupaciones estándar relacionadas con la continuidad operativa de los negocios, la protección de los empleados y la preservación del mercado; los negocios, en los diferentes países, deben analizar nuevamente como pueden trabajar ante catástrofes naturales y ciclos de infección, sin dejar de lado el ciclo de pánico y negligencia de la preparación para una pandemia. Las empresas que inviertan en resiliencia estratégica, operativa y financiera a los riesgos globales emergentes estarán mejor posicionadas para responder y recuperarse. Cuando esto se detenga, todos debemos iniciar a trabajar e investigar en planes de contingencia y de reacción ante cambios naturales que impacten la vida diaria (42–46).

Enfermedad por coronavirus (COVID-19)



CONCLUSIÓN:

La respuesta positiva para controlar esta pandemia está basada en los cuidados preventivos y no en los curativos por el momento; dejando en alto que las políticas de sanidad y de protección social son la clave para esta afección vírica, debido a que los avances en la investigación científica, y en las áreas de Bioquímica y molecular del síndrome respiratorio agudo severo (sars-cov-2) de muestra, que no es una conspiración la configuración genética de este coronavirus; además no existe tratamiento específico para contrarrestar la pandemia, solo para manejar síntomas. En su transcurso de afección deja al pulmón con respuestas inflamatorias que predisponen a la acción de fibrosis.

CONFLICTOS DE INTERESES:

Ninguno declarado por los autores.

FINANCIACIÓN:

Ninguna declarada por los autores.

AGRADECIMIENTOS:

Los autores estamos cordialmente agradecidos por la colaboración brindada por la Universidad del Cauca y el departamento de medicina interna, por su gran motivación y apoyo, en el camino del aprendizaje e investigación.

Enfermedad por coronavirus (COVID-19)

Referencias:

1. Therapeutic options for the 2019 novel coronavirus (2019-nCoV), Nature Reviews Drug Discovery 19, 149-150 (2020). doi: 10.1038/d41573-020-00016-0.
2. De Clercq E . 2004. Antivirals and antiviral strategies. Nat Rev Microbiol 2:704–720. doi:10.1038/nrmicro975.
3. More U.S. Coronavirus Cases Emerge, as China's Death Toll Rises The New York Times. Published Jan. 26, 2020 Updated Jan. 27, 2020 <https://nyti.ms/2O22Wfq>.
4. OMS Novel Coronavirus (2019-nCoV) SITUATION REPORT - 6 26 JANUARY 2020 en <http://bit.ly/30X4cWk>.
5. Ministerio de Salud de la Nación: Información destacada sobre el nuevo coronavirus. 23/01/2020.
6. Li Q, Guan X, Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. N. Engl. J. Med. 2020 Jan 29.
7. Gordon CJ, Tchesnokov EP, Feng JY, Porter DP, Gotte M. The antiviral compound remdesivir potently inhibits RNA-dependent RNA polymerase from Middle East respiratory syndrome coronavirus. J. Biol. Chem. 2020 Feb 24.
8. Matics TJ, Sanchez-Pinto LN. Adaptation and Validation of a Pediatric Sequential Organ Failure Assessment Score and Evaluation of the Sepsis-3 Definitions in Critically Ill Children. JAMA Pediatr. 2017 Oct 02;171(10):e172352.
9. Seymour CW, Kennedy JN, Wang S, Chang CH, Elliott CF, Xu Z, Berry S, Clermont G, Cooper G, Gomez H, Huang DT, Kellum JA, Mi Q, Opal SM, Talisa V, van der Poll T, Visweswaran S, Vodovotz Y, Weiss JC, Yealy DM, Yende S, Angus DC. Derivation, Validation, and.
10. Liu Y., Wang C., Mueller S., Paul A.V., Wimmer E., Jiang P. Direct interaction between two viral proteins, the nonstructural protein 2c and the capsid protein vp3, is required for enterovirus morphogenesis. PLoS Pathog. 2010;6:e1001066. doi: 10.1371/journal.
11. Andersen, K.G., Rambaut, A., Lipkin, W.I. et al. The proximal origin of SARS-CoV-2. Nat Med (2020). <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0820-9>.

**Créditos: Universidad del Cauca- Medicina Interna-
En revisión para Publicación.**

Enfermedad por coronavirus (COVID-19)

12. Ryan Syrek. Tendencia Clínica: Pandemia; Medscape; 20 de marzo de 2020. Ver enlace: <https://espanol.medscape.com/verarticulo/5905180>.
13. Marco Cascella; Features, Evaluation and Treatment Coronavirus (COVID-19). Last Update: March 8, 2020. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan.
14. COVID-19 (Coronavirus). American Diabetes Association, 2020, Feb- 07. <https://www.diabetes.org/diabetes/treatment-care/planning-sick-days/coronavirus>.
15. Comas-Garcia, Mauricio. "Packaging of Genomic RNA in Positive-Sense Single-Stranded RNA Viruses: A Complex Story." Viruses vol. 11,3 253. 13 Mar. 2019, doi:10.3390/v11030253.
16. Reporte: Organización Mundial de la Salud, Coronavirus causante del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV) 11 de marzo de 2019. [https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/middle-east-respiratory-syndrome-coronavirus-\(mers-cov\)](https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/middle-east-respiratory-syndrome-coronavirus-(mers-cov)).
17. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor. Lancet. 2020 Feb 22; 395(10224):565-574. binding.
18. Zhu N, Zhang D, A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. N Engl J Med. 2020 Feb 20; 382(8):727-733.
19. Chuan Xiao. HIV-1 did not contribute to the 2019-nCoV genome. Emerg Microbes Infect. 2020; 9(1): 378–381. Published online 2020 Feb 14. doi: 10.1080/22221751.2020.1727299.
20. Klara K. Eriksson, Towards a Coronavirus-Based HIV Multigene Vaccine. Clin Dev Immunol. 2006 Jun-Dec; 13(2-4): 353–360. doi:10.1080/17402520600579168.
21. Tamura K, Peterson D, Peterson N, Stecher G, Nei M, Kumar S. MEGA5: Molecular Evolutionary Genetics Analysis using Maximum Likelihood, Evolutionary Distance, and Maximum Parsimony Methods. Molecular Biology and Evolution (submitted). 2011.
22. Zhou P, Yang XL, Wang XG, A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. Nature. 2020 Mar; 579(7798):270-273.
23. Pradhan Prashant, Pandey Ashutosh Kumar, Mishra Akhilesh, et al. Uncanny

**Créditos: Universidad del Cauca- Medicina Interna-
En revisión para Publicación.**

Enfermedad por coronavirus (COVID-19)



similarity of unique inserts in the 2019-nCoV spike protein to HIV-1 gp120 and Gag. bioRxiv. 2020. doi:10.1101/2020.01.30.927871.

24. Holmes EC. The Evolution and Emergence of RNA viruses. New York: Oxford University Press; 2009.
25. Yong WahTan, Coronavirus infectious bronchitis virus non-structural proteins 8 and 12 form stable complex independent of the non-translated regions of viral RNA and other viral proteins. Virology Volume 513, 1 January 2018, Pages 75-84.
26. Neil D. Rawlings and Guy Salvesen, Handbook of Proteolytic Enzymes. Elsevier, 3rd Edition • 2013.
27. Song W, Gui M, Wang X, Xiang Y. Cryo-EM structure of the SARS coronavirus spike glycoprotein in complex with its host cell receptor ACE2. PLoS Pathog. 2018 Aug;14(8):e1007236.
28. Angeletti S, Benvenuto D, Bianchi M, Giovanetti M, Pascarella S, Ciccozzi M. COVID-2019: The role of the nsp2 and nsp3 in its pathogenesis. J. Med. Virol. 2020 Feb 21.
29. Fei Zhou, Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. The Lancet; Published online March 9, 2020 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3).
30. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet. 2020 Feb 15;395(10223):497-506.
31. Wei-cai Dai; CT Imaging and Differential Diagnosis of COVID-19. Canadian Association of Radiologists Journal. First Published March 4, 2020 .
32. Tian S, Hu W, Niu L, Liu H, Xu H, Xiao SY. Pulmonary pathology of early phase 2019 novel coronavirus (COVID-19) pneumonia in two patients with lung cancer. J Thorac Oncol. 2020 Feb 27.
33. Hong Peng Jia, ACE2 Receptor Expression and Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Infection Depend on Differentiation of Human Airway Epithelia. J Virol. 2005 Dec; 79(23): 14614–14621. doi: 10.1128/JVI.79.23.14614-14621.2005.
34. Garabelli PJ, Modrall JG, Penninger JM, Ferrario CM, Chappell MC. Distinct roles for angiotensin converting enzyme 2 and carboxypeptidase A in the processing of angiotensins within the murine heart. Exp Physiol. mayo de 2008;93(5):613-21.

**Créditos: Universidad del Cauca- Medicina Interna-
En revisión para Publicación.**

Enfermedad por coronavirus (COVID-19)



35. Imai Y, Kuba K, Rao S, Huan Y, Guo F, Guan B, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. *Nature*. 7 de julio de 2005;436(7047):112-6.
36. Kassiri Z, Zhong J, Guo D, Basu R, Wang X, Liu PP, et al. Loss of angiotensin-converting enzyme 2 accelerates maladaptive left ventricular remodeling in response to myocardial infarction. *Circ Heart Fail*. septiembre de 2009;2(5):446-55.
37. Stewart JA, Lazardigues E, Lucchesi PA. The angiotensin converting enzyme 2/Ang-(1-7) axis in the heart: a role for MAS communication? *Circ Res*. 21 de noviembre de 2008;103(11):1197-9.
38. Markus Hoffmann. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Journal Cell*, March 05, 2020 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>.
39. Tseng C-TK, Huang C, Newman P, Wang N, Narayanan K, Watts DM, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus infection of mice transgenic for the human Angiotensin-converting enzyme 2 virus receptor. *J Virol*. febrero de 2007;81(3):1162-73.
40. Tseng C-T, Sbrana E, Iwata-Yoshikawa N, Newman PC, Garron T, Atmar RL, et al. Immunization with SARS coronavirus vaccines leads to pulmonary immunopathology on challenge with the SARS virus. *PloS One*. 2012;7(4):e35421.
41. Bolles M, Deming D, Long K, Agnihothram S, Whitmore A, Ferris M, et al. A double-inactivated severe acute respiratory syndrome coronavirus vaccine provides incomplete protection in mice and induces increased eosinophilic proinflammatory pulmonary response.
42. Richard Smith-Bingham, World Economic Forum articles. This is the impact of the Coronavirus on business. 21 Feb 2020. <https://www.weforum.org/agenda/2020/02/why-is-coronavirus-a-global-business-risk/>.
43. Yalcin AN. Socioeconomic burden of nosocomial infections. *Indian J Med Sci*. 2003 Oct;57(10):450-6.
44. Stewart S, Robertson C, Manoukian S on behalf of the ECONI Steering Committee, et al How do we evaluate the cost of nosocomial infection? The ECONI protocol: an incidence study with nested case-control evaluating cost and quality of life. *BMJ Open* 2019; 9.

**Créditos: Universidad del Cauca- Medicina Interna-
En revisión para Publicación.**

Enfermedad por coronavirus (COVID-19)



45. Atta Tarki , Paul Levy and Jeff Weiss; RECESSION:The Coronavirus Crisis Doesn't Have to Lead to Layoffs, March 20, 2020. Harvard Business Publishing: Higher Education. <https://hbr.org/2020/03/the-coronavirus-crisis-doesnt-have-to-lead-to-layoffs>.
46. Rasmus Hougaard , Jacqueline Carter and Moses Mohan; MANAGING YOURSELF: Build Your Resilience in the Face of a Crisis. March 19, 2020.Harvard Business Publishing: Higher Education.<https://hbr.org/2020/03/build-your-resiliency-in-the-face-of-a-crisis?refer>.