

Lo que sabemos y no sabemos sobre SARS-CoV-2 y COVID-19

What we know and don't know on SARS-CoV-2 and COVID-19

Ignacio Silva-Ayarza^{a,b} , Vivienne C Bachelet^a 

^a Escuela de Medicina, Universidad de Santiago de Chile (USACH), Santiago, Chile

^b Departamento de Infectología, Hospital Barros Luco, Santiago, Chile

*Autor corresponsal ignacio.silva.a@usach.cl

Citación Silva-Ayarza I, Bachelet VC. What we know and don't know on SARS-CoV-2 and COVID-19. *Medwave* 2021;21(4):e8198

Doi 10.5867/medwave.2021.04.8198

Fecha de envío 18/5/2021

Fecha de aceptación 18/5/2021

Fecha de publicación 25/5/2021

Origen Solicitado

Tipo de revisión Sin revisión por pares externa

Palabras clave SARS-CoV-2, COVID-19, genetic variants, COVID-19 vaccines, COVID-19 treatment, COVID-19 diagnosis

Resumen

La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), causada por el virus SARS-CoV-2 descubierto en diciembre de 2019 en Wuhan, China, ha tenido un gran impacto en la salud pública a nivel mundial, por su rápida diseminación con comportamiento pandémico, su difícil control y escasas alternativas terapéuticas. En esta revisión, se resumen los mecanismos fisiopatológicos de la enfermedad, así como su presentación clínica y técnicas diagnósticas. Además, se revisan los linajes más importantes y las distintas estrategias de prevención de la enfermedad, con énfasis en el desarrollo de vacunas y sus diferentes plataformas. Por último, se resumen algunas de las estrategias terapéuticas disponibles en la actualidad.

Abstract

Coronavirus disease 2019 (COVID-19), caused by the SARS-CoV-2 virus discovered in December 2019 in Wuhan, China, has had an enormous impact on public health worldwide due to its rapid spread and pandemic behavior, challenges in its control and mitigation, and few therapeutic alternatives. In this review, we summarize the pathophysiological mechanisms, clinical presentation, and diagnostic techniques. In addition, the main lineages and the different strategies for disease prevention are reviewed, with emphasis on the development of vaccines and their different platforms. Finally, some of the currently available therapeutic strategies are summarized. Throughout the article, we point out the current knowns and unknowns at the time of writing this article.

Ideas clave

- En poco más de un año, SARS-CoV-2 y la enfermedad que causa han llevado a un esfuerzo mundial masivo de investigación que ha dado lugar a un gran cuerpo de evidencia, mucho del cual aún debe ser incluido en revisiones narrativas amplias.
- Se necesitan actualizaciones sobre la patogénesis, manifestaciones clínicas, prevención y tratamiento para mantenerse al tanto de la literatura.
- Cada una de estas áreas está plagada de bastante incertidumbre.
- Algunos aspectos de diagnóstico, tratamiento y prevención de COVID-19 han llegado a un consenso con base a investigaciones novedosas.
- El ámbito de las vacunas es un campo particularmente dinámico y de gran interés para la salud pública.
- La presente revisión no es sistemática, pero busca entregar orientaciones generales completas sobre el estado del arte según nuestros mejores conocimientos al día de hoy.

Introducción

El 31 de diciembre de 2019, la Organización Mundial de la Salud (OMS) reportó una serie de casos de neumonía causados por un agente desconocido en la ciudad de Wuhan, provincia de Hubei, China. En enero de 2020 se notificó que la causa de esta infección era un nuevo coronavirus, denominado inicialmente 2019-nCoV (del inglés, novel coronavirus 2019). Posteriormente, la OMS denominó al virus SARS-CoV-2 y a la enfermedad causada por éste, COVID-19 (del inglés, *coronavirus disease* 2019). La infección se expandió rápidamente por China y sus países vecinos, extendiéndose en pocas semanas a lo largo del mundo, probablemente facilitado por los viajes entre ciudades y la llegada de turistas en contexto del Año Nuevo Lunar que se celebraba en esa fecha en China. Las repercusiones globales de la epidemia fueron rápidamente evidentes, razón por la cual el 30 de enero de 2020 la OMS declara el COVID-19 una emergencia en salud pública de importancia internacional y en marzo del mismo año se le otorga la categoría de pandemia¹⁻⁴.

Desde la publicación de los primeros casos reportados en Wuhan, China, en diciembre de 2019⁵, la enfermedad producida por el SARS-CoV-2 (COVID-19) ha causado a la fecha más de 138 millones de casos y 3 millones de muertes a nivel mundial⁶, siendo una de las pandemias más devastadoras de los últimos tiempos.

En este artículo, se revisarán las principales características epidemiológicas y clínicas de la enfermedad causadas por el SARS-CoV-2, así como algunos aspectos virológicos, diagnósticos y terapéuticos.

Patogénesis

Los coronavirus son miembros de la subfamilia *Coronavirinae* en la familia *Coronaviridae* y el orden *Nidovirales*. Esta subfamilia consta de cuatro géneros: alphacoronavirus, betacoronavirus, gammacoronavirus y deltacoronavirus, sobre la base de sus relaciones filogenéticas y estructuras genómicas. Los alfacoronavirus y betacoronavirus solo infectan a los mamíferos, mientras que los gammacoronavirus y deltacoronavirus infectan a las aves, pero algunos de ellos también pueden infectar a los mamíferos. Los coronavirus son virus de ARN grandes, con envolturas y monocatenarios, se encuentran en humanos y otros mamíferos, como perros, gatos, pollos, vacas, cerdos y aves, y pueden causar enfermedades respiratorias, gastrointestinales y neurológicas. Los coronavirus que afectan con mayor frecuencia al ser humano son 229E, OC43, NL63 y HKU1, que suelen causar síntomas de resfriado común en individuos inmunocompetentes. En 2002 se describió un brote por un nuevo coronavirus en la provincia de Guandong, China, denominado SARS (del inglés, *Severe Acute Respiratory Syndrome*), y 10 años después (2012) otro coronavirus altamente patogénico, el MERS-CoV (del inglés, *Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus*) afectó a diversos países del Medio Oriente. Actualmente nos encontramos cursando un tercer brote por coronavirus, esta vez por el SARS-CoV-2, virus que comparte un 79% de la secuencia genómica con el SARS y un 50% con el MERS, y con comportamiento pandémico. El SARS se transmitió a los humanos desde las civetas, el MERS desde camellos dromedarios y el SARS-CoV-2 a partir del pangolín. Se piensa que estos tres virus se originaron en murciélagos⁷⁻⁹. Los animales domésticos pueden desempeñar funciones importantes como huéspedes intermediarios que permiten la transmisión del virus de los huéspedes naturales a los seres humanos, lo que sustenta la teoría de que el virus se originara en el mercado de Wuhan, sin embargo, esto ha sido discutido dado al hallazgo en Francia de SARS-CoV-2 mediante PCR en una muestra almacenada

de un paciente que tuvo neumonía a finales de 2019, lo que sugiere que el virus podría haber estado circulando antes de lo que se cree actualmente¹⁰.

El SARS-CoV-2 tiene un diámetro de 60 nm a 140 nm y picos distintivos, que van de 9 nm a 12 nm, lo que da a los viriones la apariencia de una corona solar. Los coronavirus pueden adaptarse e infectar a nuevos huéspedes a través de la recombinación y variación genética⁸, lo que ha llevado a la aparición de diversas variantes de interés mundial, siendo las más reconocidas a la fecha B.1.1.7 (UK), B.1.351 (Sudáfrica), la B.1.1.28 (Brasil), la B.1.427/B.1.429 (USA) y, más recientemente, la B.1.617 (India)^{11,12}.

Los coronavirus SARS utilizan la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) como receptor e invaden principalmente células epiteliales bronquiales ciliadas y neumocitos tipo II. Por otra parte, MERS-CoV utiliza la dipeptidil peptidasa 4 (DPP4) como receptor, e invade el epitelio bronquial no ciliado y también los neumocitos tipo II⁹.

Una vez que el virus entra en contacto con la mucosa respiratoria, la glicoproteína CoV Spike (S) del SARS-CoV-2 se adhiere a los receptores celulares de la célula huésped y media la entrada viral al interactuar con el receptor de la enzima convertidora de angiotensina II (ACE2) lo que resulta en la transmisión y patogénesis de la enfermedad. La serina-proteasa transmembrana de tipo II (TMPRSS2) en la célula huésped promueve aún más la captación viral al escindir ACE2 y activar la proteína S del SARS-CoV-2. Al unirse a las células epiteliales del tracto respiratorio, el SARS-CoV-2 comienza a replicarse y a migrar hacia las vías respiratorias y entra en las células epiteliales alveolares de los pulmones. La rápida replicación del SARS-CoV-2 en los pulmones puede desencadenar una fuerte respuesta inmunitaria, mediada por moléculas de señalización inflamatoria, linfocitos T, monocitos y neutrófilos liberados por las células infectadas y los macrófagos alveolares. El síndrome de tormenta de citocinas causa síndrome de dificultad respiratoria aguda e insuficiencia respiratoria, que se considera la principal causa de muerte en pacientes con COVID-19^{7,8,13,14}.

Lo que se sabe	Lo que no se sabe
<ul style="list-style-type: none">Algunos coronavirus afectan frecuentemente al ser humano (229E, OC43, NL63 y HKU1), habitualmente causando enfermedad respiratoria o gastrointestinal, leves y autolimitadas.El SARS-CoV-2 utiliza la ACE2 como receptor e invade principalmente células epiteliales bronquiales ciliadas y neumocitos tipo II, causando una enfermedad predominantemente respiratoria.	<ul style="list-style-type: none">Aparentemente, el SARS-CoV-2 se originó en murciélagos y se transmitió al humano a partir del pangolín, pero esto se encuentra aun en estudio.Si bien los primeros casos de COVID-19 se reportaron en Wuhan, China, análisis retrospectivos encontraron material genético de SARS-CoV-2 en un individuo francés que cursó con neumonía a fines de 2019, por lo que el virus podría haber empezado su circulación antes de los que piensa actualmente.La rápida replicación del SARS-CoV-2 en los pulmones puede desencadenar una fuerte respuesta inmunitaria, causando una serie de repercusiones sistémicas y compromiso multiorgánico. Aun se encuentra en investigación el real alcance de la enfermedad a nivel sistémico.

Clínica

La enfermedad causada por el virus SARS-CoV-2, COVID-19, se caracteriza por un cuadro respiratorio conformado por distintos síntomas y signos que han ido describiéndose en la medida que se ha desarrollado la pandemia.

El período de incubación del virus varía entre 2 y 14 días, con un promedio de 4 días^{15,16}. Por otra parte, el período de excreción viral varía según la gravedad del cuadro clínico. Se ha evidenciado que en los casos leves a moderados el período de mayor riesgo de transmisión o contagio comienza dos días antes del inicio de los síntomas hasta aproximadamente 5 días después del inicio de estos. Sin embargo, se ha objetivado virus viable en cultivos celulares hasta 7-10 días luego del inicio de los síntomas¹⁷. En los casos graves y en pacientes inmunodeprimidos, este período puede prolongarse hasta 20 días¹⁸. Es importante destacar que el hallazgo de RNA viral mediante una prueba de reacción de polimerasa en cadena (PCR), no representa la presencia de virus viable con capacidad de infectar, pudiendo encontrarse en cantidades significativas hasta varios meses después de la enfermedad¹⁸.

Los síntomas más frecuentemente reportados son tos, mialgias, cefalea y fiebre, pero también se han descrito disnea, odinofagia, diarrea, náuseas y vómitos, anosmia, ageusia, congestión nasal, fatiga y dolor torácico^{15,19-21}.

Se estima que un tercio de las infecciones por SARS-CoV-2 son asintomáticas²², aunque esto es difícil de determinar dado que un porcentaje de pacientes considerados como asintomáticos al momento de confirmar el diagnóstico con un test de PCR positivo, pueden presentar síntomas durante los días posteriores. Este grupo de pacientes puede presentar otras manifestaciones de la enfermedad, como alteraciones de laboratorio o anomalías en la tomografía de tórax²³. Estas personas tienen la capacidad de contagiar a otros, y pueden no realizar aislamiento oportunamente por la falta de síntomas que advierta la enfermedad a tiempo^{24,25}.

La enfermedad puede evolucionar de forma leve (80%), severa (15%) o crítica (5%), con una letalidad estimada de un 2,3% en los primeros reportes²⁶. La enfermedad leve corresponde a la ausencia de neumonía o una neumonía leve; la enfermedad severa corresponde a la presencia de disnea, hipoxia o compromiso de más de un 50% del parénquima pulmonar en la imagen de tórax; y la enfermedad crítica se caracteriza por falla respiratoria, shock o disfunción multiorgánica^{26,27}.

La recuperación de la enfermedad ocurre en un tiempo variable, dependiendo de diversos factores como la severidad del cuadro, la edad y las comorbilidades. La mayoría de los casos leves se recupera dentro de las primeras dos semanas de la enfermedad, sin embargo, se ha descrito la presentación prolongada del COVID-19, de duración variable pero que promedia los tres meses. Esta forma de presentación se observa con mayor frecuencia en personas que han cursado con enfermedad severa o crítica, y las manifestaciones clínicas más frecuentes son fatiga (53%), disnea (43%), dolores articulares (27%) y dolor torácico (22%)^{28,29}. También se han descrito síntomas neuropsiquiátricos como trastorno ansioso, demencia e insomnio³⁰. Se estima que sobre 80% de los pacientes mantiene al menos un síntoma luego de 60 días de haber superado la infección aguda²⁸.

Si bien los casos graves pueden presentarse a cualquier edad, según datos publicados^{26,31-38}, la edad avanzada, el sexo masculino, la obesidad, las patologías cardiovasculares como la hipertensión arterial, diabetes, dislipidemia y cardiopatía coronaria, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y otras patologías pulmonares, la enfermedad renal crónica, el cáncer, el tabaquismo y el antecedente de trasplante de órgano sólido y de precursores hematopoyéticos; se han asociado con un mayor riesgo de evolucionar con un COVID grave e incluso con mayor mortalidad. Otro factor que se ha asociado a mayor riesgo de complicaciones por COVID-19 es la inequidad en los determinantes sociales de la salud, incluyendo status socioeconómico³⁹ y pertenecer a grupos raciales/étnicos subrepresentados⁴⁰, entre otros.

Transmisión

En la medida que la pandemia avanza, se ha profundizado el aprendizaje sobre las diferentes formas de transmisión de la enfermedad, comenzando con la teoría de la zoonosis a partir del mercado de animales de Wuhan hasta la actual evidencia que respalda la transmisión de persona a persona, que actualmente es considerada como la principal vía de transmisión de la enfermedad⁴¹.

La principal forma de contagio es mediante el contacto estrecho (menos de 1,5 a 2 metros de distancia) inhalando el aire con partículas respiratorias provenientes del tracto respiratorio de una persona infectada por el SARS-CoV-2. Estas gotitas de gran tamaño producidas al hablar, toser o estornudar pueden entrar en contacto con la mucosa respiratoria de un huésped susceptible, invadirla y causar la enfermedad. La infección también puede ocurrir si las manos de una persona están contaminadas por estas secreciones respiratorias (ej. al tocar superficies contaminadas) y luego se toca los ojos, la nariz o la boca, aunque evidencia más reciente sugiere que el contacto con superficies contaminadas no es una vía importante de transmisión^{41,42}. A partir de esto, el mantener una distancia física de al menos de 1,5 metros entre personas, el uso generalizado de mascarillas a nivel mundial y el lavado de manos oportuno y frecuente, se han transformado en las principales medidas para prevenir el contagio y diseminación del SARS-CoV-2⁴³. Otra vía de contagio son los aerosoles, partículas de menor tamaño que las gotitas que se mantienen suspendidas en el aire por mayor tiempo y pueden desplazarse distancias más grandes. En el último tiempo se ha publicado evidencia creciente respecto al rol que tiene esta vía de contagio en la propagación de la pandemia, haciendo más evidente el rol de la ventilación de espacios cerrados como medida fundamental para disminuir el riesgo de contagio⁴³⁻⁴⁵. Si bien se ha detectado SARS-CoV-2 en muestras no respiratorias (deposiciones, sangre, semen, orina), no se ha demostrado que jueguen un rol significativo en la transmisión viral^{18,46}.

Variantes

Con el avance de la pandemia se han identificado diferentes variantes producto de mutaciones genéticas, proceso habitual y propio de los virus, lo cual se ve exacerbado por las altas tasas de transmisión comunitaria a nivel mundial (> 100 nuevos casos de COVID-19 por millón de habitantes por día)⁴⁷. En comparación con otros virus, como el de la influenza y el VIH, el SARS-CoV-2 posee una menor tasa de mutaciones, y la mayoría de estas no tienen un impacto en la función viral.

A la fecha, a nivel mundial han generado interés por las posibles repercusiones en la dinámica de transmisión y severidad de la enfer-

medad cinco variantes del SARS-CoV-2^{11,12,48,49}. Estas variantes, denominadas “variantes de preocupación”, tienen en común una sustitución en los aminoácidos de la proteína *spike* (D614G, glicina por ácido aspártico), lo que se traduce en una mayor replicación y capacidad de transmisión, explicados por una mayor carga viral en el tracto respiratorio superior y mayor afinidad por el receptor de la ACE-2. Aún faltan datos para afirmar que estas variantes aumenten

el riesgo de hospitalización por COVID-19 o que afecten la capacidad de neutralización de los anticuerpos anti-*spike*⁵⁰⁻⁵³, pero algunos estudios han mostrado que algunas de estas variantes de interés están asociadas a mayor tasa de complicaciones^{54,55} y menor susceptibilidad a la respuesta inmune generada por algunas vacunas⁵⁶⁻⁵⁸ (Tabla 1).

Tabla 1. Variantes de preocupación del SARS-CoV-2.

Linaje	Nombre alternativo	Fecha identificación	Lugar identificación	Transmisibilidad	Gravedad	Respuestas vacunas
B.1.1.7	20I/501Y.V1	Diciembre 2020	UK	Aumentada	Mayor	Conservada
B.1.351	20H/501Y.V2	Agosto 2020	Sudáfrica	Aumentada	Mayor	Aparentemente disminuida
B.1.1.28 (P.1)	20J/501Y.V3	Diciembre 2020	Japón (origen en Brasil)	Aparentemente aumentada	Se desconoce	Aparentemente conservada
B.1.617	G/452R.V3	Octubre 2020	India	Se desconoce	Se desconoce	Aparentemente conservada
B.1.427 y B.1.429	20C/S:452R	Junio 2020	California	Aumentada	Se desconoce	Aparentemente disminuida

Linaje B.1.1.7 (a.k.a. 20I/501Y.V1 VOC 202012/01): identificada en diciembre de 2020 en Reino Unido. Retrospectivamente, se identificó su circulación desde septiembre de 2020, por lo que se desconoce el impacto que puede haber tenido su diseminación a otros países durante ese período. La variante B.1.1.7 tiene una mutación en la región de unión al receptor de la proteína S. Algunos estudios sugieren que esta nueva variante es significativamente más transmisible que otras, con un potencial estimado de aumento del número reproductivo de 0,4 o más, y con una transmisibilidad aumentada estimada hasta en un 90%⁵⁹. También se ha observado que conlleva un mayor riesgo de mortalidad, aunque la evidencia aún está en desarrollo^{54,55}. La variante B.1.1.7 se asocia a una leve disminución de los títulos de anticuerpos neutralizantes, pero manteniéndolos por sobre los niveles que se asocian a protección, con un bajo riesgo de reinfección⁶⁰. En relación a la repercusión en la inmunidad generada por las vacunas, esta variante no tiene un impacto significativo al menos sobre las vacunas de Sinovac, Pfizer, Moderna, Novavax y AstraZeneca⁵⁹. A la fecha se ha identificado la B.1.1.7 en 137 países del mundo, según el reporte epidemiológico de la OMS del 20 de abril de 2021⁴⁹.

Linaje B.1.351 (a.k.a. 20H/501Y.V2): identificada en Sudáfrica en agosto de 2020 y reportada en 85 países⁴⁹. Esta variante presenta múltiples mutaciones en la proteína *spike*, varias de ellas compartidas con la variante B.1.1.7. Actualmente existe evidencia que la respuesta a anticuerpos neutralizantes y a vacunas podría estar disminuida en comparación con otras variantes^{61,62}, a causa de una mutación específica en la proteína *spike* (E484K), aunque aún la evidencia se encuentra en desarrollo⁶³⁻⁶⁵. También se ha descrito que las mutaciones presentes en esta variante pueden ayudar al virus a evadir la respuesta inmune desencadenada por la infección previa por SARS-CoV-2, con el consiguiente riesgo de reinfección. Esta variante presenta un mayor riesgo de transmisión, con la posibilidad de generar un cuadro clínico más grave en comparación con la variante original⁶⁶.

Linaje B.1.1.28 (a.k.a. 20J/501Y.V3 o P.1): identificada por primera vez en diciembre de 2020 en Japón en muestras de viajeros provenientes de Brasil. Esta variante contiene tres mutaciones en el dominio de unión al receptor de la proteína *spike*. Hasta ahora no hay evidencia clara respecto al impacto de esta mutación en la transmisibilidad y agresividad de la enfermedad, se han reportado casos

de reinfección con esta variante y una reducción en la capacidad de neutralización de los anticuerpos con la posibilidad de presentar reinfecciones o, eventualmente, menor respuesta a vacunas⁵⁷, aunque también existe evidencia que respalda la eficacia de al menos una vacuna (Sinovac) en un entorno de alta circulación de este linaje⁶⁷⁻⁶⁹. Según el reporte epidemiológico de la OMS, al 20 de abril de 2021 se había reportado esta variante en 52 países⁴⁹.

Linaje B.1.627 (a.k.a. G/452R.V3): detectada por primera vez en India en octubre de 2020. Ha cobrado especial interés dado el rápido aumento de casos de COVID-19 en India con un significativo impacto epidemiológico en este país, aun cuando no existe evidencia con relación a la participación de esta variante en la transmisión o morbimortalidad asociada a la infección. La escasa evidencia disponible actualmente no ha evidenciado una disminución de la efectividad de las vacunas ante esta variante. A la fecha se ha reportado la presencia de este linaje en 21 países⁷⁰.

Linaje B.1.427 y B.1.429 (a.k.a. 20C/S:452R): identificadas en California (EE. UU.), estructuralmente similares entre sí. Se asocia a una mayor transmisibilidad y, aparentemente, a una reducción en la capacidad de neutralización⁵⁶. Estos linajes han sido catalogados como “variantes de preocupación” por el *Centers of Disease Control and Prevention* (CDC) de Estados Unidos, pero no así por la Organización Mundial de la Salud¹².

Se han reportado, además, otras variantes denominadas “variantes de interés”, con menor pero significativo impacto clínico que las “variantes de preocupación”. Destacan en este grupo los linajes *B.1.526* y *B.1.526.1* (Nueva York); *B.1.525* (Reino Unido/Nigeria); *P.2* (Brasil), entre otras⁷¹.

Aun se encuentra en investigación la importancia que puedan tener estas variantes con relación a la transmisibilidad, la gravedad, las capacidades de neutralización de anticuerpos y los impactos potenciales sobre la efectividad de las vacunas contra el COVID-19. Así también, se evalúa y monitorea la detección de otras mutaciones con potencial impacto en la salud pública mediante una estrategia de vigilancia y secuenciación genética en distintos países del mundo^{11,47-49}.

Reinfección

La posibilidad de reinfección con las cuatro infecciones humanas conocidas por coronavirus estacionales, incluso en presencia de anticuerpos preexistentes, no es inusual, sin embargo, la infección reactivada, recidivante o latente parece menos probable y no se ha descrito para la familia de coronavirus⁷². Se han documentado casos aislados de reinfección con SARS-CoV-2 en individuos con antecedente de COVID previo^{72,73}, estimándose un riesgo del 0,02% con una tasa de incidencia de 0,36⁷⁴. Establecer el diagnóstico de reinfección es un desafío y las pruebas moleculares por sí solas no son de gran utilidad debido a la posibilidad de excreción respiratoria prolongada de ARN viral después de una infección aguda. Una segunda prueba de PCR positiva en un paciente que se ha recuperado de COVID-19 no necesariamente indica una reinfección. Los factores que aumentan la probabilidad de reinfección incluyen un intervalo de tiempo más largo desde la primera infección, un alto nivel de ARN viral en la repetición de la prueba y un anticuerpo IgG indetectable en el momento en que se considera la reinfección. Sin embargo, la reinfección solo puede confirmarse mediante secuenciación genómica para establecer que las infecciones fueron causadas por dos virus diferentes⁷²⁻⁷⁴.

Lo que se sabe	Lo que no se sabe
<ul style="list-style-type: none">• COVID-19 evoluciona la mayoría de las veces como un cuadro leve y autolimitado (80%), sin embargo, un porcentaje de los enfermos pueden requerir cuidados médicos (15%) y manejo en unidades críticas (5%).• Distintos factores de riesgo se relacionan con la presentación grave de COVID-19, entre ellos la edad avanzada, la obesidad, el sexo masculino, la presencia de algunas enfermedades crónicas y factores socioeconómicos.• Muestras no respiratorias (deposiciones, sangre, semen, orina), no han demostrado tener un rol significativo en la transmisión viral.• El SARS-CoV-2, como otros virus, tiene la capacidad mutar y generar diferentes linajes, habiéndose reportado a la fecha numerosas variantes genéticas con menor o mayor impacto en la evolución de la enfermedad.	<ul style="list-style-type: none">• Diversas publicaciones continúan reportando manifestaciones no respiratorias del COVID-19, pero aun se desconoce la totalidad de síntomas y signos de la enfermedad y su repercusión a largo plazo.• Se estima que un tercio de las infecciones por SARS-CoV-2 son asintomáticas, pero este dato aun continúa en investigación, así como su impacto en la transmisión viral y el riesgo de contagio.• La transmisión del SARS-CoV-2 es principalmente respiratoria, pero aun se investiga sobre la preponderancia de las gotitas versus aerosoles y sobre el rol de la transmisión por contacto con superficies contaminadas.• Si bien se ha avanzado rápidamente en la identificación y caracterización de los distintos linajes del SARS-CoV-2, aun continúa en investigación el verdadero impacto de estas variantes en la transmisibilidad, evolución clínica y en la capacidad de evadir la respuesta inmune tanto natural como secundaria a vacunas.

Diagnóstico

Pruebas moleculares

La primera secuenciación genética del SARS-CoV-2 se realizó en enero de 2020, sólo pocas semanas luego del reporte de los primeros casos, lo que permitió disponer tempranamente en el curso de la pandemia de una prueba molecular para su diagnóstico^{9,75}. La detección del ARN del SARS-CoV-2 basada en la reacción en cadena de

la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR) a partir de muestras respiratorias es el estándar para el diagnóstico, sin embargo, la sensibilidad de las pruebas varía con el momento de la realización de la prueba en relación con la exposición. De esta forma, la sensibilidad del examen puede ir desde 30% en los primeros cuatro días post exposición hasta 80% tres días después de iniciados los síntomas. Los factores que se asocian a una mayor sensibilidad de los resultados incluyen una correcta técnica de recolección de las muestras, el mayor tiempo desde la exposición y el punto de origen de la muestra (las muestras de la vía respiratoria inferior, como las obtenidas mediante lavado broncoalveolar, son más sensibles que las muestras de las vías respiratorias superiores). En el último tiempo se han desarrollado técnicas a partir de muestras de saliva, que puede ser una fuente alternativa de muestras que requiere menos equipo de protección personal y menos insumos. También es posible detectar SARS-CoV 2 en deposiciones⁸.

Prueba de antígeno

Otra prueba diagnóstica de COVID-19 son las pruebas de antígenos, que pueden realizarse rápidamente y en el lugar de atención (*point-of-care*) y, por lo tanto, pueden ser más accesibles con un tiempo de obtención de resultados más rápido que las pruebas moleculares, aunque suelen ser menos sensibles que estas. Sin embargo, pueden ser útiles en determinadas situaciones, siempre que se considere la posibilidad de falsos negativos y los resultados se interpreten en función de la probabilidad pre-test. Es frecuente que el resultado de una prueba de antígeno deba confirmarse con un examen molecular (PCR)^{76,77}.

Pruebas serológicas

Diversas pruebas serológicas se han desarrollado para apoyar el diagnóstico de la enfermedad y la medición de las respuestas a vacunas, sin embargo, la presencia de anticuerpos puede no conferir inmunidad porque no todos los anticuerpos producidos en respuesta a la infección son neutralizantes. Se desconoce si la presencia de anticuerpos cambia la susceptibilidad a infecciones posteriores o cuánto dura la protección de los anticuerpos.

Existen diferentes test para determinar anticuerpos anti SARS-CoV-2 disponibles de manera comercial y experimental, utilizando distintas tecnologías para medir cualitativa o cuantitativamente las inmunoglobulinas de manera individual (IgM, IgG o IgA) o los anticuerpos totales (predominantemente IgM, IgG, pero también incluye otras inmunoglobulinas antígeno-específicas)⁷⁸. Estas pruebas serológicas detectan antígenos del SARS-CoV-2, específicamente la proteína *spike* (S) o la nucleocápside (N). Los anticuerpos IgM son detectables dentro de los cinco días posteriores a la infección, con niveles más altos durante las semanas dos a tres de la enfermedad; mientras que la elevación de los títulos de anticuerpos IgG se observa aproximadamente 14 días después del inicio de los síntomas, aunque en algunos pacientes ambas inmunoglobulinas se elevan de forma simultánea⁷⁸. La IgA secretora es fundamental en la inmunidad de las mucosas, pero su cinética en sangre no está muy bien dilucidada, por lo que su medición no es habitual. Los ensayos serológicos incluyen ensayos en el lugar de atención e inmunoensayos enzimáticos de alto rendimiento, sin embargo, el rendimiento, la precisión y la validez de la prueba son variables⁸. En general, los test que miden IgM tienen una menor sensibilidad para detectar infección pasada que los que detectan IgG o anticuerpos totales; y los que detectan IgA tienden a tener una menor especificidad⁷⁸.

La especificidad es importante en los estudios de seroprevalencia, cuando se espera que la prevalencia en la comunidad de infección previa sea baja. Para tener validez, se requiere que las pruebas serológicas tengan una alta sensibilidad y especificidad ($\geq 99,5\%$)⁷⁸. La detección de IgG o de anticuerpos totales a las 3 o 4 semanas después del inicio de los síntomas proporciona la mayor sensibilidad y, por lo tanto, la tasa más baja de resultados falsos negativos en comparación con otras clases de inmunoglobulinas. Las pruebas de IgG o de anticuerpos totales también proporcionan una alta especificidad y, por lo tanto, reducen la tasa de resultados falsos positivos en comparación con otros tipos de anticuerpos⁷⁸. A diferencia de otras infecciones virales en las que las pruebas de IgM muestran una alta sensibilidad poco después del inicio de los síntomas en comparación con las IgG, la sensibilidad de IgM contra el SARS-CoV-2 es relativamente baja al principio y no hay un aumento significativo con el tiempo como se ve con IgG o anticuerpos totales. El uso de las pruebas de IgM por sí solas podría resultar en un aumento de las tasas de falsos negativos en comparación con las pruebas de IgG o anticuerpos totales⁷⁸.

Las plataformas de laboratorio más utilizadas para el diagnóstico serológico del SARS-CoV-2 son el flujo lateral, ensayo inmunoenzimático ligado a enzimas (ELISA) e inmunoensayo por quimioluminiscencia o electroquimioluminiscencia (CLIA o ECLIA). Las pruebas tipo flujo lateral requieren una gota de sangre, suero o plasma que se aplica sobre una tira reactiva con resultados rápidos (entre 15 y 30 minutos), por lo que es un test óptimo para diagnóstico tipo *point-of-care* y para grandes estudios poblacionales de seroprevalencia. Los ensayos tipo ELISA y CLIA/ECLIA son técnicas de laboratorio más complejas que el flujo lateral, útiles para pruebas de alto rendimiento utilizando suero, plasma o manchas de sangre potencialmente secas, y permiten la cuantificación de títulos de anticuerpos de unión y la determinación de anticuerpos neutralizantes⁷⁸. Es importante mencionar que las distintas vacunas utilizan diferentes antígenos para estimular la respuesta inmune, por lo que, si un individuo recibe una vacuna en base a proteína *spike*, generará anticuerpos anti-proteína S, por ejemplo, y no necesariamente contra otros antígenos virales. Además, existen distintos componentes de la respuesta inmune, como la respuesta humoral y la respuesta celular, y la magnitud de la producción de anticuerpos específicos puede presentar variaciones entre distintos individuos⁷⁹⁻⁸². Es por esto que no es adecuado evaluar la respuesta inmunológica a las vacunas exclusivamente en base a pruebas serológicas, sino que es fundamental determinar la eficacia y efectividad en relación a resultados clínicos^{83,84}.

Implicancias de la respuesta inmune humoral y celular

A nivel mundial se han realizado múltiples estudios para determinar la prevalencia de individuos que habiendo o no presentado síntomas de COVID-19 y con o sin diagnóstico microbiológico confirmatorio, presentan evidencia de haber desarrollado anticuerpos contra el SARS-CoV-2. A la fecha no hay claridad respecto a la relación entre gravedad de infección, títulos de anticuerpo y riesgo de reinfección entre distintas personas, así como la ausencia de seroconversión en algunos individuos y el rol de la inmunidad celular en la respuesta inmune frente al COVID-19^{74,79,81,82,85-87}. Los anticuerpos neutralizantes se detectan entre aproximadamente 40% y 70% de los individuos infectados; al menos 30% de los pacientes no tienen niveles de anticuerpos detectables; y menos de 15% alcanzan altos títulos de neutralización *in vitro*⁸⁷. Se ha observado una asociación entre el título

de anticuerpos neutralizantes y la gravedad de la enfermedad COVID-19 y aquellos que tienen síntomas leves o son asintomáticos son menos propensos a generar una respuesta neutralizante⁸⁷.

Estudios de seroprevalencia

A nivel mundial se ha observado una diferencia entre los distintos reportes de seroprevalencia, determinada por factores como la población estudiada (ej. trabajadores de la salud v/s población general) y el impacto de la pandemia en la localidad en la que se realiza el estudio (la evolución de la pandemia y la tasa de incidencia varía según el país, estación del año, políticas públicas, entre otros factores). Los resultados van desde prevalencias tan bajas como 0,4% hasta positivities de 22%⁸⁸⁻⁹⁰. Herramientas informáticas de acceso público como la plataforma canadiense Serotracker⁹¹ serán de gran utilidad para evaluar la evolución e impacto de la pandemia a nivel mundial.

Lo que se sabe	Lo que no se sabe
<ul style="list-style-type: none"> El gold estándar para el diagnóstico de COVID-19 es la PCR en muestra respiratoria, aunque otras técnicas, como el test de antígenos, se han posicionado gracias a su facilidad de realización y rápidos resultados, manteniendo un buen rendimiento. Existen diferentes pruebas para determinar anticuerpos anti SARS-CoV-2, utilizando distintas tecnologías para medir las inmunoglobulinas de manera individual (IgM, IgG o IgA) o los anticuerpos totales. No es adecuado utilizar un test serológico para evaluar la respuesta inmunológica a la vacuna. 	<ul style="list-style-type: none"> Si bien se prefiere la muestra obtenida mediante hisopado nasofaríngeo, hay creciente evidencia en relación al uso de otras muestras para el diagnóstico de SARS-CoV-2, como la saliva. A la fecha no hay claridad respecto a la relación entre gravedad de infección, títulos de anticuerpo y riesgo de reinfección entre distintas personas, así como la ausencia de seroconversión en algunos individuos y el rol de la inmunidad celular en la respuesta inmune frente al COVID-19. Faltan datos para determinar las implicancias de la respuesta inmune en distintas subpoblaciones, como adultos mayores, enfermos crónicos e inmunodeprimidos, entre otros. Si bien se han realizado estudios de seroprevalencia en distintas localidades y diferentes escenarios clínicos, es difícil aun estimar la población exacta de individuos expuestos al virus, tanto con enfermedad sintomática como asintomáticos.

Tratamiento

Si bien el manejo del COVID-19 está basado principalmente en el alivio sintomático en los casos leves a moderados y en el soporte ventilatorio y, eventualmente, hemodinámico en los casos severos o críticos, en la siguiente sección se describirán algunas intervenciones farmacológicas que han demostrado tener un impacto en la morbilidad causada por el COVID-19.

Corticoides

En pacientes con COVID severo o grave, con requerimiento de oxígeno suplementario o soporte ventilatorio, el uso de glucocorticoides, en particular dexametasona, hidrocortisona y metilprednisolona, ha demostrado disminuir la mortalidad a 28 días, además de reducir

la probabilidad de requerir ventilación mecánica⁹²⁻⁹⁸. Debe tenerse especial precaución con los efectos adversos asociados al uso de corticoides, como hiperglicemia y sobreinfecciones bacterianas o fúngicas^{94,99}. Por otra parte, el uso de budesonida inhalada ha demostrado resultados prometedores en estudios recientes, acelerando la recuperación en los casos de COVID-19 en etapas iniciales y disminuyendo la necesidad de hospitalización o de consulta al servicio de urgencia^{100,101}.

Remdesivir

El uso de remdesivir, un inhibidor de la polimerasa análogo de nucleósidos, ha demostrado disminuir el tiempo de recuperación en adultos hospitalizados por COVID-19¹⁰², así como la necesidad de ventilación mecánica, sin impacto significativo en la mortalidad, cuando es utilizado en la primera semana de enfermedad^{98,99,103,104}. Este beneficio es más significativo al asociar remdesivir con baricitinib^{105,106} (ver más adelante).

Inhibidores de la interleuquina-6

La elevación de interleuquinas pro-inflamatorias, entre ellas la IL-6, está asociada a una evolución desfavorable y aumento de la mortalidad por el SARS-CoV-2, por lo que su inhibición y el bloqueo de la vía inflamatoria pueden prevenir la progresión de la enfermedad¹⁰⁷. Sarilumab y tocilizumab son anticuerpos monoclonales que neutralizan el receptor de la IL-6, mientras que siltuximab es un inhibidor directo de esta interleuquina¹⁰⁸. Algunos estudios han demostrado que podrían disminuir la necesidad de ventilación mecánica y la duración de la estancia en UCI y de la hospitalización⁹⁹, así como también la mortalidad^{109,110}.

Inhibidores de JAK

Los inhibidores de la Janus quinasa 1 y 2 son fármacos que interfieren en la señalización intracelular de algunas interleuquinas (IL-2, 6 y 10), del factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos, y del interferón gamma, bloqueando el proceso de endocitosis viral al inhibir la proteína quinasa 1 asociada a AP2^{105,106}. Baricitinib y ruxolitinib han demostrado tener cierto impacto en reducir la mortalidad, la necesidad de ventilación mecánica y la duración de la hospitalización por COVID-19⁹⁹. La asociación de remdesivir con baricitinib ha demostrado reducir el tiempo de recuperación y acelerar la mejoría clínica en pacientes con COVID-19, especialmente en aquellos con necesidad de oxígeno de alto flujo o ventilación no invasiva^{105,106}.

Colchicina

El uso de colchicina en pacientes con enfermedad leve o moderada—sin necesidad de hospitalización—podría disminuir la mortalidad, la necesidad de ventilación mecánica y la duración de la hospitalización por COVID-19. En todo caso, hay estudios en curso que aportarán más evidencia a su utilidad en el manejo de esta enfermedad^{98,99,111}.

Intervenciones que no han demostrado consistentemente utilidad para el manejo del COVID-19

La evidencia generada a la fecha ha logrado determinar que el riesgo de utilizar algunos fármacos es superior al beneficio en el tratamiento del COVID-19, dentro de los cuales destacan la cloroquina, hidroxiclороquina, azitromicina, lopinavir potenciado con ritonavir, favipiravir e ivermectina^{98,99,106,112-116}.

Recientemente, un estudio aleatorizado abierto con un tamaño muestral grande mostró que el uso de plasma convaleciente no tiene un impacto significativo en la sobrevivencia o en otros resultados¹¹⁷.

No está recomendado el tratamiento antibiótico empírico en pacientes cursando con COVID-19, independientemente de la gravedad del cuadro, a menos que exista evidencia significativa de infección bacteriana (cuadro clínico compatible asociado a la aparición de nuevos infiltrados en imágenes de tórax y cultivos positivos). Se ha reportado que a más de la mitad de los pacientes con COVID-19 se les prescribe tratamiento antimicrobiano durante el curso de la enfermedad, confirmándose una infección bacteriana en solo 3,5% de los casos^{118,119}. En los casos en los que se decida el inicio de terapia antibiótica, la indicación de ésta debe reevaluarse diariamente, procurar cursos abreviados de antimicrobianos y ajustarse a los resultados de los cultivos¹²⁰.

Lo que se sabe	Lo que no se sabe
<ul style="list-style-type: none"> • La mayoría de los pacientes cursa con enfermedad leve y autolimitada, requiriendo sólo medidas de alivio sintomático. • En pacientes con cuadros severos, las medidas que han demostrado impacto favorable en la morbilidad y mortalidad por COVID-19 son los corticoides, el remdesivir, inhibidores de la IL-6, Inhibidores de la JAK, la colchicina. • Algunas intervenciones no han demostrado un impacto significativo en la morbimortalidad, como la hidroxiclороquina, azitromicina, lopinavir/ritonavir, favipiravir e ivermectina. • No está recomendado el tratamiento antibiótico empírico en pacientes cursando con COVID-19. 	<ul style="list-style-type: none"> • Se desconoce la efectividad en las primeras etapas de la enfermedad y en cuadros leves de manejo ambulatorio de la mayoría de las terapias que han demostrado beneficios en pacientes con COVID-19 grave o severo. • Falta evidencia para definir la efectividad de terapias basadas en antivirales de acción directa y anticuerpos monoclonales, aunque la mayoría de estos fármacos se encuentran aun en etapas experimentales. • No hay evidencia suficiente como para determinar el impacto de las diferentes terapias en subgrupos poblacionales, como niños, adultos mayores, inmunodeprimidos, enfermos crónicos, obesos, entre otros.

Prevención

Medidas de prevención personal

Considerando que la principal vía de transmisión del SARS-CoV-2 es a través de gotitas y aerosoles generados a partir de secreciones respiratorias, las medidas que más han demostrado prevenir el contagio son el uso universal de mascarillas, el lavado frecuente y oportuno de manos, el distanciamiento físico entre personas, la ventilación de espacios cerrados y evitar las reuniones no esenciales en espacios interiores y en espacios exteriores con aglomeraciones de personas¹²¹.

Vacunas

Gracias al interés mundial por lograr el control de la pandemia, se ha acelerado el desarrollo de distintas plataformas de vacunas, logrando en tiempo récord contar, a la fecha, con 93 vacunas en etapa de desarrollo clínico y 184 en etapa preclínica según lo reportado por la OMS, de las cuales 25 se encuentran en Fase 3¹²².

Existen diferentes plataformas tecnológicas de las vacunas contra el SARS-CoV-2 que se encuentran en desarrollo, de las cuales las más utilizadas se muestran en la Tabla 2¹²³⁻¹²⁵.

Tabla 2. Vacunas contra el SARS-CoV-2.

Laboratorio	Nombre de vacuna	Plataforma	Dosis	Eficacia COVID sintomático	Efectividad
AstraZeneca/U. de Oxford	ChAdOx1 nCoV-19/AZD1222	Adenovirus	2 dosis (0 y 28 o 56 o 84 días)	82,4%	Escocia: redujo el riesgo de hospitalización un 94%, 4 semanas después de la 1ª dosis
CanSino	Convidecia	Adenovirus	1 dosis	65,7%	Sin datos a la fecha
Instituto Gamaleya	Gam-COVID-Vac (Sputnik V)	Adenovirus	2 dosis (0 y 21 días)	92%	Sin datos a la fecha
Janssen/Johnson & Johnson	Ad26.COVS.2.S	Adenovirus	1 dosis	72%	Sin datos a la fecha
Moderna	mRNA-1273	mRNA	2 dosis (0 y 28 días)	94%	Sin datos a la fecha
Novavax	NVX-CoV2373	Subunidad proteica	2 dosis (0 y 21 días)	96%	Sin datos a la fecha
Pfizer/BioNTech	BNT162b2	mRNA	2 dosis (0 y 21 días)	95%	Israel: redujo casos asintomáticos en un 91,5%; sintomáticos 97%; necesidad de hospitalización 97,2%; necesidad de hospitalización por enfermedad severa/crítica 97,5%; muerte 96,7%
Sinopharm	BBIBP-CorV	Virus inactivado	2 dosis	79%	Sin datos a la fecha
Sinovac	CoronaVac	Virus inactivado	2 dosis (0 y 14 o 28 días)	50%	Chile: redujo los casos sintomáticos un 67%; necesidad de hospitalización un 85%; ingreso a UCI un 89%; muerte un 80%, 14 días después de la segunda dosis

Virus vivo atenuado. La primera vacuna de este tipo en desarrollarse fue la de la viruela (1978). Estas vacunas se producen al generar una versión genéticamente debilitada del virus, manteniendo una capacidad limitada de replicación sin ser capaz de producir la enfermedad, pero induciendo una respuesta inmune que es similar a la que genera la infección natural. La respuesta inmune generada por este tipo de vacunas se dirige tanto a proteínas virales estructurales como no estructurales, mediante una respuesta inmune celular y mediada por anticuerpos. La desventaja de estas vacunas es la seguridad en inmunodeprimidos y la dificultad que conlleva la modificación del virus. Ejemplos de vacunas a virus vivos son la del sarampión, paperas, fiebre amarilla y varicela zóster. A nivel mundial son pocas las vacunas contra el SARS-CoV-2 que utilizan esta plataforma, y ninguna de ellas se encuentra aún en fase 3.

Virus inactivado. La primera vacuna en base a virus inactivado fue contra la tifoidea, en 1986. Se desarrollan en base a virus tratados con químicos (ej. formaldehído), calor o radiación, anulando así su capacidad replicativa, pero manteniendo su capacidad de generar una respuesta inmune. Al presentarse el virus completo al sistema inmune, además de generar una respuesta contra la proteína *spike* del SARS-CoV-2, también lo hace contra la matriz, la envoltura y la nucleoproteína del virus. Para producir este tipo de vacunas se necesitan grandes cantidades de virus con capacidad infecciosa, cultivadas en cultivos celulares. Ejemplos de este tipo de vacuna son la de la hepatitis A, polio, influenza, pertussis y rabia. Dentro de las vacunas contra el COVID-19 que utilizan esta plataforma se encuentran las de los laboratorios Sinovac y Sinopharm.

Basadas en ADN/ARN. Corresponde a una plataforma desarrollada en los últimos años, siendo la vacuna contra el SARS-CoV-2 la primera de este tipo en usarse en humanos fuera del ámbito experimental. Consisten en fragmentos de ADN o ARN que codifican

para un antígeno objetivo, que en el caso del SARS-CoV-2 es, frecuentemente, la proteína *spike* (S), lo que permite que el receptor de la vacuna exprese estos antígenos y luego induzca una respuesta inmune humoral y celular contra ellos. Una ventaja de estas vacunas es la facilidad y rapidez de producción a gran escala, sin embargo, su gran desventaja es la necesidad de almacenarlas y mantenerlas a bajas temperaturas (entre -20 y -70°C), lo que significa un problema logístico significativo para su distribución, sobre todo a lugares remotos y de difícil acceso. Las vacunas contra el COVID-19 más utilizadas a nivel mundial con esta plataforma son las de los laboratorios Pfizer y Moderna.

Basadas en subunidades proteicas. La primera vacuna de este tipo en utilizarse fue la del ántrax, en 1970. Están basadas en partículas purificadas del virus o antígenos proteicos, siendo utilizada en la mayoría de los estudios la proteína *spike* (S), y en algunos otros la proteína RBD (*receptor binding domain*). Una ventaja de estas vacunas es que se pueden producir sin manipular virus vivos. Ejemplos de este tipo de vacunas son la de la Hepatitis B, Neumococo y Meningococo, entre otras. Actualmente corresponde a la plataforma más utilizada en los estudios clínicos a nivel mundial (31%)¹²².

Vacunas vectoriales. Corresponde a una tecnología relativamente nueva, siendo por primera vez utilizada a gran escala para el virus Ébola en 2019. Se utiliza un virus genéticamente modificado que es capaz de producir proteínas que inducen una respuesta inmune en el receptor de la vacuna, como la proteína *spike* (S) del SARS-CoV-2. Para evitar que el sistema inmune del receptor responda contra este vector viral antes de que se produzcan las proteínas necesarias para montar la respuesta inmune contra la enfermedad que se desea prevenir, se pueden utilizar virus que no afectan a los humanos, como el adenovirus de chimpancé utilizado en la producción de la vacuna

del laboratorio AstraZeneca. Otras vacunas que utilizan este tipo de plataforma son las de los laboratorios CanSino, Janssen y Gamaleya.

Más de 600 millones de personas en el mundo han recibido al menos una dosis de vacuna contra el COVID-19¹²⁶. Se desconoce, hasta ahora, cuál es la duración de la inmunidad generada por las vacunas, y si existen diferencias significativas entre las diferentes plataformas. Tampoco sabemos con precisión cuánto influirán en la respuesta inmune secundaria a la infección o a la vacunación las diferentes variantes genéticas causadas por las múltiples mutaciones que caracterizan a los virus, ni cómo se relacionan aspectos genéticos y ambientales propios de cada paciente en esta respuesta inmune.

Actualmente se cuenta con datos de efectividad en la vida real de algunas de las vacunas que se están utilizando. En Israel, la vacuna del laboratorio Pfizer demostró una concordancia significativa con la eficacia publicada en el estudio de Fase 3, todo esto con una prevalencia de la variante B.1.1.7 (UK) estimada en un 94,5%¹²⁷. Un estudio aun no publicado realizado por el Ministerio de Salud de Chile demostró que, 14 días después de la segunda dosis, la vacuna CoronaVac del laboratorio Sinovac presentó una efectividad de un 67% para prevenir COVID-19 sintomático, 85% las hospitalizaciones, 89% el ingreso a unidad de cuidados intensivos y 80% la muerte por COVID⁶⁹. Otro estudio realizado por la CDC, en Estados Unidos, demostró que con las vacunas de Pfizer y Moderna se logra una reducción del riesgo de infección de un 90% dos o más semanas después de la administración de la segunda dosis, y de un 80% luego de la primera dosis¹²⁸.

Lo que se sabe	Lo que no se sabe
<ul style="list-style-type: none"> Las medidas básicas de prevención, como el uso de mascarillas, lavado de manos, el distanciamiento físico, la ventilación de espacios cerrados y evitar las reuniones no esenciales en espacios interiores y en espacios exteriores con aglomeraciones de personas; son las medidas de salud pública con mayor impacto en la prevención del contagio por SARS-CoV-2. Distintas plataformas de vacunas se han desarrollado con éxito para prevenir el COVID-19, siendo las más estudiadas las basadas en subunidades proteicas, RNA mensajero, vectores, virus inactivados y virus vivos atenuados. 	<ul style="list-style-type: none"> Si bien las vacunas utilizadas en la actualidad han demostrado ser eficaces en prevenir tanto el COVID sintomático como las formas graves de enfermedad, aun no hay claridad en relación al impacto en la magnitud y duración de la respuesta inmune ante las variantes genéticas que rápidamente se van describiendo a lo largo del mundo, así como la eventual necesidad de combinar diferentes plataformas o desarrollar nuevas vacunas. Tampoco hay claridad respecto a la duración a largo plazo de la inmunidad generada tanto por la enfermedad como por las diferentes vacunas, y si será necesario administrar dosis de refuerzo o repetir esquemas completos luego de un período de tiempo determinado. No hay datos suficientes para determinar el impacto de la inmunidad generada por las vacunas en poblaciones especiales como enfermos crónicos, inmunodeprimidos, adultos mayores y niños, en cuanto a la magnitud de la respuesta inmune y su duración.

Conclusiones

El SARS-CoV-2 y la enfermedad que produce, COVID-19, ha generado un impacto en la salud mundial sin precedentes, y probablemente sea un problema de salud pública global durante mucho tiempo más. Diferentes interrogantes se han planteado respecto a la evolución de la pandemia en la medida que parte de la población mundial se vacuna, no existe claridad sobre la duración de la inmunidad generada tanto por las vacunas como por la infección natural, ni si efectivamente se logrará el efecto rebaño al alcanzar una cobertura significativa de la población o si será necesario volver a vacunar luego de un período de tiempo como ocurre con otros virus respiratorios como la influenza. Tampoco hay claridad respecto al impacto que puedan tener las distintas variantes genéticas que se han reportado en el último tiempo, tanto a nivel de la respuesta inmune posterior a la infección y la eventual posibilidad de reinfecciones, como a nivel de la respuesta inmunológica a las diferentes plataformas de vacunas contra el COVID que se han desarrollado. Distintas estrategias diagnósticas y terapéuticas se han desarrollado rápidamente durante este poco más de un año de pandemia, y tanto el mundo científico como el académico y político continúan trabajando para aumentar el conocimiento y desarrollo tecnológico para combatir esta infección.

Notas

Roles de contribución

VCB concibió la idea del artículo. ISA escribió la primera versión completa y VCB revisó críticamente el manuscrito e hizo aportes a su desarrollo.

Declaración de conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses con la materia de este artículo.

Financiamiento

No hubo financiamiento para este trabajo.

Aspectos éticos

El presente artículo utiliza fuentes secundarias. No hubo levantamiento de datos en personas o pacientes por lo que no corresponde obtener aprobación de comité de ética.

Referencias

- World Health Organization. Novel Coronavirus (2019-nCoV): Situation report - 1. Geneva: WHO; 2020. [On line]. | [Link](#) |
- World Health Organization. Novel Coronavirus(2019-nCoV): Situation Report - 11. Geneva: WHO; 2020. [On line]. | [Link](#) |
- World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Situation Report – 51. Geneva: WHO; 2020. [On line]. | [Link](#) |
- World Health Organization. WHO Director-General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020. Geneva: WHO; 2020. [On line]. | [Link](#) |
- 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 Feb 20;382(8):727-733. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
- World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) pandemic. Geneva: WHO; 2021. [On line]. | [Link](#) |
- Hu B, Guo H, Zhou P, Shi ZL. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol.* 2021 Mar;19(3):141-154. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
- Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of

- Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA*. 2020 Aug 25;324(8):782-793. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
9. Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol*. 2019 Mar;17(3):181-192. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 10. Deslandes A, Berti V, Tandjaoui-Lambotte Y, Alloui C, Carbonnelle E, Zahar JR, et al. SARS-CoV-2 was already spreading in France in late December 2019. *Int J Antimicrob Agents*. 2020 Jun;55(6):106006. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 11. Centers for Disease Control and Prevention. Science Brief: Emerging SARS-CoV-2 Variants. USA: CDC; 2021. [On line]. | [Link](#) |
 12. World Health Organization. Weekly epidemiological update on COVID-19 - 4 May 2021. Geneva: WHO; 2021. [On line]. | [Link](#) |
 13. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020 Mar;579(7798):270-273. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 14. Seyed Hosseini E, Riahi Kashani N, Nikzad H, Azadbakht J, Hassani Bafrani H, Haddad Kashani H. The novel coronavirus Disease-2019 (COVID-19): Mechanism of action, detection and recent therapeutic strategies. *Virology*. 2020 Dec;551:1-9. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 15. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020 Apr 30;382(18):1708-1720. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 16. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *N Engl J Med*. 2020 Mar 26;382(13):1199-1207. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 17. Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Müller MA, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature*. 2020 May;581(7809):465-469. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 18. Fontana LM, Villamagna AH, Sikka MK, McGregor JC. Understanding viral shedding of severe acute respiratory coronavirus virus 2 (SARS-CoV-2): Review of current literature. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2020 Oct 20:1-10. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 19. Centers for Disease Control and Prevention. Interim Clinical Guidance for Management of Patients with Confirmed Coronavirus Disease (COVID-19). USA: CDC; 2021. [On line]. | [Link](#) |
 20. 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 Mar 17;323(11):1061-1069. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 21. Departamento de Epidemiología, Ministerio de Salud de Chile. Informe Epidemiológico N°97 Enfermedad por SARS-CoV-2 (COVID-19) Chile 22-02-2021. Chile: MINSAL; 2021. [On line]. | [Link](#) |
 22. Oran DP, Topol EJ. The Proportion of SARS-CoV-2 Infections That Are Asymptomatic : A Systematic Review. *Ann Intern Med*. 2021 May;174(5):655-662. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 23. Hu Z, Song C, Xu C, Jin G, Chen Y, Xu X, et al. Clinical characteristics of 24 asymptomatic infections with COVID-19 screened among close contacts in Nanjing, China. *Sci China Life Sci*. 2020 May;63(5):706-711. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 24. Wang Y, He Y, Tong J, Qin Y, Xie T, Li J, et al. Characterization of an Asymptomatic Cohort of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infected Individuals Outside of Wuhan, China. *Clin Infect Dis*. 2020 Nov 19;71(16):2132-2138. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 25. 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 Mar 5;382(10):970-971. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 26. Wu Z, McGoogan 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 Apr 7;323(13):1239-1242. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 27. 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 Feb 15;395(10223):497-506. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 28. Carfi A, Bernabei R, Landi F; Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *JAMA*. 2020 Aug 11;324(6):603-605. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 29. Goërtz YMJ, Van Herck M, Delbressine JM, Vaes AW, Meys R, Machado FVC, et al. Persistent symptoms 3 months after a SARS-CoV-2 infection: the post-COVID-19 syndrome? *ERJ Open Res*. 2020 Oct 26;6(4):00542-2020. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 30. Taquet M, Luciano S, Geddes JR, Harrison PJ. Bidirectional associations between COVID-19 and psychiatric disorder: retrospective cohort studies of 62 354 COVID-19 cases in the USA. *Lancet Psychiatry*. 2021 Feb;8(2):130-140. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 31. Grasselli G, Greco M, Zanella A, Albano G, Antonelli M, Bellani G, et al. Risk Factors Associated With Mortality Among Patients With COVID-19 in Intensive Care Units in Lombardy, Italy. *JAMA Intern Med*. 2020 Oct 1;180(10):1345-1355. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 32. Gupta S, Hayek SS, Wang W, Chan L, Mathews KS, Melamed ML, et al. Factors Associated With Death in Critically Ill Patients With Coronavirus Disease 2019 in the US. *JAMA Intern Med*. 2020 Nov 1;180(11):1436-1447. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 33. Chen T, Wu D, Chen H, Yan W, Yang D, Chen G, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ*. 2020 Mar 26;368:m1091. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 34. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020 Mar 28;395(10229):1054-1062. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 35. Centers for Disease Control and Prevention. People with Certain Medical Conditions. USA: CDC; 2021. [On line]. | [Link](#) |
 36. Petrilli CM, Jones SA, Yang J, Rajagopalan H, O'Donnell L, Chernyak Y, et al. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. *BMJ*. 2020 May 22;369:m1966. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 37. Harrison SL, Fazio-Eynullayeva E, Lane DA, Underhill P, Lip GYH. Comorbidities associated with mortality in 31,461 adults with COVID-19 in the United States: A federated electronic medical record analysis. *PLoS Med*. 2020 Sep 10;17(9):e1003321. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 38. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, Bacon S, Bates C, Morton CE, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature*. 2020 Aug;584(7821):430-436. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 39. Mena GE, Martinez PP, Mahmud AS, Marquet PA, Buckee CO, Santillana M. Socioeconomic status determines COVID-19 incidence and related mortality in Santiago, Chile. *Science*. 2021 Apr 27:eabg5298. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 40. Moore JT, Ricaldi JN, Rose CE, Fuld J, Parise M, Kang GJ, et al. Disparities in Incidence of COVID-19 Among Underrepresented Racial/Ethnic Groups in Counties Identified as Hotspots During June 5-18, 2020 - 22 States, February-June 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020 Aug 21;69(33):1122-1126. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |

41. Meyerowitz EA, Richterman A, Gandhi RT, Sax PE. Transmission of SARS-CoV-2: A Review of Viral, Host, and Environmental Factors. *Ann Intern Med.* 2021 Jan;174(1):69-79. | CrossRef | PubMed |
42. USDA secretary, commissioner of Foods and Drugs - Food and Drug Administration. COVID-19 Update: USDA, FDA Under-score Current Epidemiologic and Scientific Information Indicating No Transmission of COVID-19 Through Food or Food Packaging. USA: USDA, FDA; 2021. [On line]. | Link |
43. World Health Organization. Transmission of SARS-CoV-2: implications for infection prevention precautions. Geneva: WHO; 2021. [On line]. | Link |
44. Morawska L, Milton DK. It Is Time to Address Airborne Transmission of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Clin Infect Dis.* 2020 Dec 3;71(9):2311-2313. | CrossRef | PubMed |
45. Chagla Z, Hota S, Khan S, Mertz D; International Hospital and Community Epidemiology Group. Airborne Transmission of COVID-19. *Clin Infect Dis.* 2020 Aug 11:ciaa1118. | CrossRef | PubMed |
46. Johnson H, Garg M, Shantikumar S, Thachil J, Rai B, Aboumarzouk OM, et al. COVID-19 (SARS-CoV-2) in Non-Airborne body fluids: A systematic review & Meta-analysis. *Turk J Urol.* 2021 Mar;47(2):87-97. | CrossRef | PubMed |
47. Commissioners of the Lancet COVID-19 Commission. Electronic address: sachsc@columbia.edu; Task Force Chairs and members of the Lancet COVID-19 Commission; Commission Secretariat and Staff of the Lancet COVID-19 Commission; Commissioners of the Lancet COVID-19 Commission. Priorities for the COVID-19 pandemic at the start of 2021: statement of the Lancet COVID-19 Commission. *Lancet.* 2021 Mar 13;397(10278):947-950. | CrossRef | PubMed |
48. Organización Panamericana de la Salud. Actualización Epidemiológica Enfermedad por coronavirus (COVID-19) - 9 de Febrero 2021. OPS; 2021. [On line]. | Link |
49. World Health Organization. Weekly epidemiological update on COVID-19 - 20 April 2021. Geneva: WHO; 2021. [On line]. | Link |
50. Plante JA, Liu Y, Liu J, Xia H, Johnson BA, Lokugamage KG, et al. Spike mutation D614G alters SARS-CoV-2 fitness. *Nature.* 2021 Apr;592(7852):116-121. | CrossRef | PubMed |
51. Zhou B, Tao TTN, Hoffmann D, Taddeo A, Ebert N, Labrousseau F, et al. SARS-CoV-2 spike D614G change enhances replication and transmission. *Nature.* 2021 Apr;592(7852):122-127. | CrossRef | PubMed |
52. Korber B, Fischer WM, Gnanakaran S, Yoon H, Theiler J, Abfalterer W, et al. Tracking Changes in SARS-CoV-2 Spike: Evidence that D614G Increases Infectivity of the COVID-19 Virus. *Cell.* 2020 Aug 20;182(4):812-827.e19. | CrossRef | PubMed |
53. Klumpp-Thomas C, Kalish H, Hicks J, Mehalko J, Drew M, Memoli MJ, et al. Effect of D614G Spike Variant on Immunoglobulin G, M, or A Spike Seroassay Performance. *J Infect Dis.* 2021 Mar 3;223(5):802-804. | CrossRef | PubMed |
54. Davies NG, Jarvis CI; CMMID COVID-19 Working Group, Edmunds WJ, Jewell NP, Diaz-Ordaz K, et al. Increased mortality in community-tested cases of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7. *Nature.* 2021 May;593(7858):270-274. | CrossRef | PubMed |
55. Challen R, Brooks-Pollock E, Read JM, Dyson L, Tsaneva-Atanasova K, Danon L. Risk of mortality in patients infected with SARS-CoV-2 variant of concern 202012/1: matched cohort study. *BMJ.* 2021 Mar 9;372:n579. | CrossRef | PubMed |
56. Deng X, Garcia-Knight MA, Khalid MM, Servellita V, Wang C, Morris MK, et al. Transmission, infectivity, and antibody neutralization of an emerging SARS-CoV-2 variant in California carrying a L452R spike protein mutation. *medRxiv [Preprint].* 2021 Mar 9:2021.03.07.21252647. | CrossRef | PubMed |
57. Wang P, Casner RG, Nair MS, Wang M, Yu J, Cerutti G, et al. Increased Resistance of SARS-CoV-2 Variant P.1 to Antibody Neutralization. *bioRxiv [Preprint].* 2021 Mar 2:2021.03.01.433466. | CrossRef | PubMed |
58. Garcia-Beltran WF, Lam EC, St Denis K, Nitido AD, Garcia ZH, Hauser BM, et al. Multiple SARS-CoV-2 variants escape neutralization by vaccine-induced humoral immunity. *Cell.* 2021 Apr 29;184(9):2372-2383.e9. | CrossRef | PubMed |
59. Davies NG, Abbott S, Barnard RC, Jarvis CI, Kucharski AJ, Munday JD, et al. Estimated transmissibility and impact of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 in England. *Science.* 2021 Apr 9;372(6538):eabg3055. | CrossRef | PubMed |
60. Shen X, Tang H, McDanal C, Wagh K, Fischer W, Theiler J, et al. SARS-CoV-2 variant B.1.1.7 is susceptible to neutralizing antibodies elicited by ancestral spike vaccines. *Cell Host Microbe.* 2021 Apr 14;29(4):529-539.e3. | CrossRef | PubMed |
61. Mahase E. Covid-19: Novavax vaccine efficacy is 86% against UK variant and 60% against South African variant. *BMJ.* 2021 Feb 1;372:n296. | CrossRef | PubMed |
62. Eyal N, Caplan A, Plotkin S. COVID vaccine efficacy against the B.1.351 ("South African") variant-The urgent need to lay the groundwork for possible future challenge studies. *Hum Vaccin Immunother.* 2021 Apr 27:1-2. | CrossRef | PubMed |
63. Wibmer CK, Ayres F, Hermanus T, Madzivhandila M, Kgagudi P, Oosthuysen B, et al. SARS-CoV-2 501Y.V2 escapes neutralization by South African COVID-19 donor plasma. *bioRxiv [Preprint].* 2021 Jan 19:2021.01.18.427166. | CrossRef | PubMed |
64. Weisblum Y, Schmidt F, Zhang F, DaSilva J, Poston D, Lorenzi JC, et al. Escape from neutralizing antibodies by SARS-CoV-2 spike protein variants. *Elife.* 2020 Oct 28;9:e61312. | CrossRef | PubMed |
65. Hacısuleyman E, Hale C, Saito Y, Blachere NE, Bergh M, Conlon EG, et al. Vaccine Breakthrough Infections with SARS-CoV-2 Variants. *N Engl J Med.* 2021 Apr 21. | CrossRef | PubMed |
66. Pearson CAB, Russell TW, Davies N, Kucharski AJ, CMMID COVID-19 working group, Edmunds WJ, et al. Estimates of severity and transmissibility of novel SARS-CoV-2 variant 501Y.V2 in South Africa. *CMMID; 2021.* [On line]. | Link |
67. Victora C, Castro MC, Gurzenda S, Barros AJD. Estimating the early impact of immunization against COVID-19 on deaths among elderly people in Brazil: analyses of secondary data on vaccine coverage and mortality. *medRxiv; 2021.* | CrossRef |
68. Hitchings MDT, Ranzani OT, Scaramuzzini Torres MS, de Oliveira SB de, Almiron M, Said R, et al. Effectiveness of CoronaVac in the setting of high SARS-CoV-2 P.1 variant transmission in Brazil: A test-negative case-control study. *medRxiv; 2021.* | CrossRef |
69. Ministerio de Salud de Chile. La vacuna CoronaVac demostró ser efectiva en un 89% para evitar hospitalizaciones UCI. Chile: MINSAL; 2021. [On line]. | Link |
70. Yadav PD, Sapkal GN, Abraham P, Ella R, Deshpande G, Patil DY, et al. Neutralization of variant under investigation B.1.617 with sera of BBV152 vaccinees. *Clin Infect Dis.* 2021 May 7:ciab411. | CrossRef | PubMed |
71. Centers for Disease Control and Prevention. SARS-CoV-2 Variant Classifications and Definitions. USA: CDC; 2021. [On line]. | Link |
72. Tomassini S, Kotecha D, Bird PW, Folwell A, Biju S, Tang JW. Setting the criteria for SARS-CoV-2 reinfection - six possible cases. *J Infect.* 2021 Feb;82(2):282-327. | CrossRef | PubMed |
73. To KK, Hung IF, Ip JD, Chu AW, Chan WM, Tam AR, et al. COVID-19 re-infection by a phylogenetically distinct SARS-coronavirus-2 strain confirmed by whole genome sequencing. *Clin Infect Dis.* 2020 Aug 25:ciaa1275. | CrossRef | PubMed |
74. Abu-Raddad LJ, Chemaitelly H, Malek JA, Ahmed AA, Mohamoud YA, Younuskunju S, et al. Assessment of the risk of SARS-CoV-2 reinfection in an intense re-exposure setting. *Clin Infect Dis.* 2020 Dec 14:ciaa1846. | CrossRef | PubMed |

75. Gralinski LE, Menachery VD. Return of the Coronavirus: 2019-nCoV. *Viruses*. 2020 Jan 24;12(2):135. | CrossRef | PubMed |
76. Dinnes J, Deeks JJ, Adriano A, Berhane S, Davenport C, Dittrich S, et al. Rapid, point-of-care antigen and molecular-based tests for diagnosis of SARS-CoV-2 infection. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 Aug 26;8(8):CD013705. | CrossRef | PubMed |
77. Weissleder R, Lee H, Ko J, Pittet MJ. COVID-19 diagnostics in context. *Sci Transl Med*. 2020 Jun 3;12(546):eabc1931. | CrossRef | PubMed |
78. Hanson KE, Caliendo AM, Arias CA, Englund JA, Hayden MK, Lee MJ, et al. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Diagnosis of COVID-19: Serologic Testing. *Clin Infect Dis*. 2020 Sep 12;ciaa1343. | CrossRef | PubMed |
79. Plotkin SA. Updates on immunologic correlates of vaccine-induced protection. *Vaccine*. 2020 Feb 24;38(9):2250-2257. | CrossRef | PubMed |
80. Pulendran B, Ahmed R. Immunological mechanisms of vaccination. *Nat Immunol*. 2011 Jun;12(6):509-17. | CrossRef | PubMed |
81. Prendecki M, Clarke C, Brown J, Cox A, Gleeson S, Guckian M, et al. Effect of previous SARS-CoV-2 infection on humoral and T-cell responses to single-dose BNT162b2 vaccine. *Lancet*. 2021 Mar 27;397(10280):1178-1181. | CrossRef | PubMed |
82. Sahin U, Muik A, Derhovanessian E, Vogler I, Kranz LM, Vormehr M, et al. COVID-19 vaccine BNT162b1 elicits human antibody and TH1 T cell responses. *Nature*. 2020 Oct;586(7830):594-599. | CrossRef | PubMed |
83. Lin DY, Zeng D, Mehrotra DV, Corey L, Gilbert PB. Evaluating the Efficacy of COVID-19 Vaccines. *Clin Infect Dis*. 2020 Dec 19;ciaa1863. | CrossRef | PubMed |
84. World Health Organization. Evaluation of COVID-19 vaccine effectiveness. Geneva: WHO; 2021. [On line]. | Link |
85. Babiker A, Marvil CE, Waggoner JJ, Collins MH, Piantadosi A. The Importance and Challenges of Identifying SARS-CoV-2 Re-infections. *J Clin Microbiol*. 2021 Mar 19;59(4):e02769-20. | CrossRef | PubMed |
86. Iwasaki A. What reinfections mean for COVID-19. *Lancet Infect Dis*. 2021 Jan;21(1):3-5. | CrossRef | PubMed |
87. Carrillo J, Izquierdo-Useros N, Ávila-Nieto C, Pradenas E, Clotet B, Blanco J. Humoral immune responses and neutralizing antibodies against SARS-CoV-2; implications in pathogenesis and protective immunity. *Biochem Biophys Res Commun*. 2021 Jan 29;538:187-191. | CrossRef | PubMed |
88. Chess K, Jacobson TA, Smith LE, Miller C, Hirschhorn L, Huffman MD. SARS-CoV-2 Seroprevalence Studies: A Rapid Review. *ResearchSquare*; 2020. | CrossRef |
89. Stringhini S, Wisniak A, Piumatti G, Azman AS, Lauer SA, Baysson H, et al. Seroprevalence of anti-SARS-CoV-2 IgG antibodies in Geneva, Switzerland (SEROCoV-POP): a population-based study. *Lancet*. 2020 Aug 1;396(10247):313-319. | CrossRef | PubMed |
90. Rostami A, Sepidarkish M, Leeftang M, Riahi SM, Shideh MN, Esfandyari S, et al. First “snap-shot” meta-analysis to estimate the prevalence of serum antibodies to SARS-CoV-2 in humans. *medRxiv*; 2020. | CrossRef |
91. SeroTracker. 2021. [On line]. | Link |
92. Tomazini BM, Maia IS, Cavalcanti AB, Berwanger O, Rosa RG, Veiga VC, et al. Effect of Dexamethasone on Days Alive and Ventilator-Free in Patients With Moderate or Severe Acute Respiratory Distress Syndrome and COVID-19: The CoDEX Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020 Oct 6;324(13):1307-1316. | CrossRef | PubMed |
93. WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group, Sterne JAC, Murthy S, Diaz JV, Slutsky AS, Villar J, et al. Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Meta-analysis. *JAMA*. 2020 Oct 6;324(13):1330-1341. | CrossRef | PubMed |
94. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021 Feb 25;384(8):693-704. | CrossRef | PubMed |
95. Ranjbar K, Moghadami M, Mirahmadizadeh A, Fallahi MJ, Khaloo V, Shahriarirad R, et al. Methylprednisolone or dexamethasone, which one is superior corticosteroid in the treatment of hospitalized COVID-19 patients: a triple-blinded randomized controlled trial. *BMC Infect Dis*. 2021 Apr 10;21(1):337. | CrossRef | PubMed |
96. Corral-Gudino L, Bahamonde A, Arnaiz-Revillas F, Gómez-Barquero J, Abadía-Otero J, García-Ibarbia C, et al. Methylprednisolone in adults hospitalized with COVID-19 pneumonia : An open-label randomized trial (GLUCOCOVID). *Wien Klin Wochenschr*. 2021 Apr;133(7-8):303-311. | CrossRef | PubMed |
97. Angus DC, Derde L, Al-Beidh F, Annane D, Arabi Y, Beane A, et al. Effect of Hydrocortisone on Mortality and Organ Support in Patients With Severe COVID-19: The REMAP-CAP COVID-19 Corticosteroid Domain Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020 Oct 6;324(13):1317-1329. | CrossRef | PubMed |
98. Juul S, Nielsen EE, Feinberg J, Siddiqui F, Jørgensen CK, Barot E, et al. Interventions for treatment of COVID-19: Second edition of a living systematic review with meta-analyses and trial sequential analyses (The LIVING Project). *PLoS One*. 2021 Mar 11;16(3):e0248132. | CrossRef | PubMed |
99. Siemieniuk RA, Bartoszko JJ, Ge L, Zeraatkar D, Izcovich A, Kum E, et al. Drug treatments for covid-19: living systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2020 Jul 30;370:m2980. | CrossRef | PubMed |
100. Yu L-M, Group PC, Bafadhel M, Dorward J, Hayward G, Saville BR, et al. Inhaled budesonide for COVID-19 in people at higher risk of adverse outcomes in the community: interim analyses from the PRINCIPLE trial. *medRxiv*; 2021. | CrossRef |
101. Ramakrishnan S, Nicolau DV Jr, Langford B, Mahdi M, Jeffers H, Mwasuku C, et al. Inhaled budesonide in the treatment of early COVID-19 (STOIC): a phase 2, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2021 Apr 9;S2213-2600(21)00160-0. | CrossRef | PubMed |
102. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report. *N Engl J Med*. 2020 Nov 5;383(19):1813-1826. | CrossRef | PubMed |
103. Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet*. 2020 May 16;395(10236):1569-1578. | CrossRef | PubMed |
104. WHO Solidarity Trial Consortium, Pan H, Peto R, Henao-Restrepo AM, Preziosi MP, Sathiyamoorthy V, et al. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 - Interim WHO Solidarity Trial Results. *N Engl J Med*. 2021 Feb 11;384(6):497-511. | CrossRef | PubMed |
105. Kalil AC, Patterson TF, Mehta AK, Tomashek KM, Wolfe CR, Ghazaryan V, et al. Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021 Mar 4;384(9):795-807. | CrossRef | PubMed |
106. Atzeni F, Masala IF, Rodríguez-Carrio J, Ríos-Garcés R, Gerrata E, La Corte L, et al. The Rheumatology Drugs for COVID-19 Management: Which and When? *J Clin Med*. 2021 Feb 16;10(4):783. | CrossRef | PubMed |
107. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020 Mar 28;395(10229):1033-1034. | CrossRef | PubMed |

108. Gritti G, Raimondi F, Ripamonti D, Riva I, Landi F, Alborghetti L, et al. IL-6 signalling pathway inactivation with siltuximab in patients with COVID-19 respiratory failure: an observational cohort study. medRxiv; 2020. | CrossRef |
109. RECOVERY Collaborative Group. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. Lancet. 2021 May 1;397(10285):1637-1645. | CrossRef | PubMed |
110. REMAP-CAP Investigators, Gordon AC, Mouncey PR, Al-Beidh F, Rowan KM, Nichol AD, et al. Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19. N Engl J Med. 2021 Apr 22;384(16):1491-1502. | CrossRef | PubMed |
111. Tardif JC, Bouabdallaoui N, L'Allier PL, Gaudet D, Shah B, Pillinger MH, et al. Efficacy of Colchicine in Non-Hospitalized Patients with COVID-19. medRxiv; 2021. | CrossRef |
112. Solaymani-Dodaran M, Ghanei M, Bagheri M, Qazvini A, Vahedi E, Hassan Saadat S, et al. Safety and efficacy of Favipiravir in moderate to severe SARS-CoV-2 pneumonia. Int Immunopharmacol. 2021 Jun;95:107522. | CrossRef | PubMed |
113. RECOVERY Collaborative Group. Azithromycin in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. Lancet. 2021 Feb 13;397(10274):605-612. | CrossRef | PubMed |
114. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Mafham M, Linsell L, Bell JL, Staplin N, et al. Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. N Engl J Med. 2020 Nov 19;383(21):2030-2040. | CrossRef | PubMed |
115. RECOVERY Collaborative Group. Lopinavir-ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. Lancet. 2020 Oct 5;396(10259):1345-52. | CrossRef | PubMed |
116. López-Medina E, López P, Hurtado IC, Dávalos DM, Ramirez O, Martínez E, et al. Effect of Ivermectin on Time to Resolution of Symptoms Among Adults With Mild COVID-19: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2021 Apr 13;325(14):1426-1435. | CrossRef | PubMed |
117. Horby PW, Estcourt L, Peto L, Emberson JR, Staplin N, Spata E, et al. Convalescent plasma in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. medRxiv; 2021. | CrossRef |
118. Vaughn VM, Gandhi TN, Petty LA, Patel PK, Prescott HC, Malani AN, et al. Empiric Antibacterial Therapy and Community-onset Bacterial Coinfection in Patients Hospitalized With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Multi-hospital Cohort Study. Clin Infect Dis. 2021 May 18;72(10):e533-e541. | CrossRef | PubMed |
119. Chedid M, Waked R, Haddad E, Chetata N, Saliba G, Choucair J. Antibiotics in treatment of COVID-19 complications: a review of frequency, indications, and efficacy. J Infect Public Health. 2021 May;14(5):570-576. | CrossRef | PubMed |
120. Levy Hara G, Kanj SS, Pagani L, Abbo L, Endimiani A, Wertheim HFL, et al. Ten key points for the appropriate use of antibiotics in hospitalised patients: a consensus from the Antimicrobial Stewardship and Resistance Working Groups of the International Society of Chemotherapy. Science Direct. 2016;48(3):239-246. | CrossRef |
121. Honein MA, Christie A, Rose DA, Brooks JT, Meaney-Delman D, Cohn A, et al. Summary of Guidance for Public Health Strategies to Address High Levels of Community Transmission of SARS-CoV-2 and Related Deaths, December 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020 Dec 11;69(49):1860-1867. | CrossRef | PubMed |
122. World Health Organization. Draft landscape and tracker of COVID-19 candidate vaccines. Geneva: WHO; 2021. [On line]. | Link |
123. Krammer F. SARS-CoV-2 vaccines in development. Nature. 2020 Oct;586(7830):516-527. | CrossRef | PubMed |
124. Callaway E. The race for coronavirus vaccines: a graphical guide. Nature. 2020 Apr;580(7805):576-577. | CrossRef | PubMed |
125. Pollard AJ, Bijker EM. A guide to vaccinology: from basic principles to new developments. Nat Rev Immunol. 2021 Feb;21(2):83-100. | CrossRef | PubMed |
126. Ritchie H, Ortiz-Ospina E, Beltekian D, Mathieu E, Hassell J, Macdonald B, et al. Coronavirus (COVID-19) Vaccinations. England: Our World In Data; 2021. [On line]. | Link |
127. Haas EJ, Angulo FJ, McLaughlin JM, Anis E, Singer SR, Khan F, et al. Impact and effectiveness of mRNA BNT162b2 vaccine against SARS-CoV-2 infections and COVID-19 cases, hospitalisations, and deaths following a nationwide vaccination campaign in Israel: an observational study using national surveillance data. Lancet. 2021 May 15;397(10287):1819-1829. | CrossRef | PubMed |
128. Centers for Disease Control and Prevention. CDC Real-World Study Confirms Protective Benefits of mRNA COVID-19 Vaccines. USA: CDC; 2021. [On line]. | Link |

Correspondencia a

Escuela de Medicina, Universidad de Santiago de Chile
Avenida Libertador Bernardo O'Higgins 3363, Estación Central
Santiago
Chile



Esta obra de *Medwave* está bajo una licencia Creative Commons Atribución-No Comercial 3.0 Unported. Esta licencia permite el uso, distribución y reproducción del artículo en cualquier medio, siempre y cuando se otorgue el crédito correspondiente al autor del artículo y al medio en que se publica, en este caso, *Medwave*.