

## Investigación

# Cuadros clínicos y respuesta inmune ante la infección con SARS-CoV2, posibles aplicaciones de base inmunológica

## *Clinical pictures and immune response before infection with SARS-CoV2, possible base applications*

### AUTORES

#### **DRA. CLARA GARCÍA SAMARTINO**

Jefa de Trabajos Prácticos, Laboratorio de Citometría de Flujo. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Cuyo. Ayudante de Primera. Centro de Investigaciones Odontológicas (CIO). Facultad de Odontología. Universidad Nacional de Cuyo. Doctora en Ciencias Biológicas, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales–UBA. Magister en Biología Molecular Médica. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales-UBA.

#### **DR. MILTON OSMAR AGUILERA**

Jefe de Trabajos Prácticos. Cátedra de Microbiología, Parasitología e Inmunología. Facultad Odontología, Universidad Nacional de Cuyo. Doctor en Biología Celular, 2010. PROBIOL. Universidad Nacional de Cuyo. Investigador Asistente CONICET. Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas - CONICET

### **RESUMEN**

El brote de coronavirus SARS-CoV2, que apareció por primera vez en Wuhan, China, en diciembre de 2019 ha tenido y tiene un enorme impacto en este país y el mundo entero, generando un grave problema para la mayoría de los sistemas sanitarios. Esto se debe, entre otras razones, a la gran velocidad de contagio que posee esta cepa y a que un porcentaje de pacientes desarrolla un cuadro grave con requerimientos especiales como el uso de respiración asistida, llevando al colapso del sistema sanitario. La estrategia que han optado por aplicar la mayoría de los países es el aislamiento social preventivo, el cual disminuye el número de contagios que un individuo infectado puede generar. El presente trabajo recopila datos sobre la progresión de la enfermedad y la respuesta inmune que desarrolla el hospedador frente a la infección. Además muestra información acerca de los diferentes métodos analíticos orientados a evaluar la respuesta inmunológica de los pacientes frente al virus y los posibles tratamientos. Estos pueden ser de utilidad para la toma de decisiones referentes a la regulación de actividades donde se requiere un estrecho contacto con entre individuos que

### **ABSTRACT**

*The SARS-CoV2 coronavirus outbreak, which first appeared in Wuhan, China, in December 2019 has had and is having a huge impact on this country and the entire world, creating a serious problem for most healthcare systems. This is due, among other reasons, to the high speed of spreading that this strain possesses, the high rate of mutation of the virus and to the fact that a percentage of patients develop a serious condition with special requirements such as assisted respiration, leading to the collapse of the health system. The strategy that most countries have chosen to apply is preventive social isolation, which reduces the number of infections that an infected individual can generate. The present work collects data on the progression of the disease and the immune response that the host develops against the infection. It also shows information about the different analytical methods aimed to evaluate patient's the immune response against the virus and the possible treatments. These can be useful in order to make decisions regarding activities regulation in which close contact is required between individuals who may be asymptomatic (they are infected with the virus but do not have symptoms and are contagious), such as dental care.*

## Cuadros clínicos y respuesta inmune ante la infección con SARS-CoV2, posibles aplicaciones de base inmunológica.

Dra. Clara García Samartino; Dr. Milton Osmar Aguilera

pueden ser asintomáticos (están infectados con el virus pero no tienen síntomas y contagian) como es la atención odontológica.

### PATOGENIA, PREVENCIÓN, EPIDEMIOLOGÍA

#### INTRODUCCIÓN: generalidades y epidemiología

En Diciembre de 2019, la Comisión Municipal de Salud y Sanidad de Wuhan (provincia de Hubei, China) informó sobre casos de neumonía de etiología desconocida, con una exposición común a un mercado mayorista de marisco, pescado y animales vivos en la ciudad de Wuhan, incluyendo siete casos graves (1). En Enero de 2020, las autoridades chinas identificaron como agente causante del brote un nuevo tipo de virus de la familia Coronaviridae que posteriormente ha sido denominado SARS-CoV-2, cuya secuencia genética fue compartida por las autoridades chinas el 12 de enero (2,3) y se encuentra disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nucleotide/MN908947>.

Los Coronavirus pertenecen a la subfamilia Coronaviridae dentro de la familia Coronaviridae, la cual se encuentra dentro del orden de los Nidovirales (Comité internacional de Taxonomía de virus). Los coronavirus se dividen a su vez en cuatro géneros, Alphacoronavirus, Betacoronavirus, Gammacoronavirus y Deltacoronavirus. Los Alpha y Betacoronavirus infectan sólo mamíferos mientras que los Gamma y Delta coronavirus infectan aves y en algunos casos también mamíferos (4). Los coronavirus que afectan al ser humano (HCoV) pueden producir cuadros clínicos que van desde el resfriado común con patrón estacional en invierno (HCoV-NL63, HCoV-229E, HCoV-OC43 and HKU1) hasta otros más graves como los producidos por los virus del Síndrome Respiratorio Agudo Grave (SARSCoV1), el Virus del síndrome Respiratorio de

Oriente Medio (Mers-CoV) y el actual virus SARS-CoV2 (4).

Debido a sus características epidemiológicas la infección por Coronavirus se considera una enfermedad zoonótica, lo que significa que pueden transmitirse de los animales a los humanos, siendo considerado el murciélago el principal reservorio para los géneros Alpha y Betacoronavirus (5). En la cadena de transmisión se ha observado que animales domésticos como la llamas, camellos, vacas civetas y cerdos tuvieron un papel como huéspedes intermedios en anteriores epidemias en un humano por Coronavirus (4).

En la actual pandemia por SARS-CoV2 se ha puesto el foco sobre el pangolín, existiendo aún controversia acerca de la participación del mismo como hospedador intermedio (6).

Mecanismo de transmisión Transmisión directa El modo en el que pudo transmitirse el virus de la fuente animal a los primeros casos humanos es desconocido. Todo apunta al contacto directo con los animales infectados o sus secreciones. En estudios realizados en modelos animales con otros coronavirus se ha observado tropismo por las células de diferentes órganos y sistemas produciendo principalmente cuadros respiratorios. Esto podría indicar que la transmisión del animal a humanos pudiera ser a través de secreciones respiratorias y/o material procedente del aparato digestivo (7).

Respecto a la afectación de animales de compañía, si bien se ha reportado un caso de un perro infectado con SARS-CoV2 (8), indicando que podría haber transmisión de humanos infectados a perros y gatos, ocurre en forma ocasional y se desconoce si la transmisión podría ocurrir de estos animales a los humanos

(9). En cuanto a la vía de transmisión entre humanos se considera similar al descrito para otros coronavirus a través de las secreciones de personas infectadas, principalmente por contacto directo con gotas respiratorias de más de 5 micras (capaces de transmitirse a distancias de hasta 2 metros) y las manos o los fómites contaminados con estas secreciones seguido del contacto con la mucosa de la boca, nariz u ojos (10). El SARS-CoV-2 se ha detectado en secreciones nasofaríngea, incluyendo la saliva (11,12). No hay evidencia suficiente acerca de la transmisión vertical del SARS-CoV-2, habiendo datos que indican la ausencia del virus en muestras de líquido amniótico, cordón umbilical y leche materna (13), aunque se han reportado casos donde se sospecha que la transmisión ha sido vertical (14)

#### Transmisión por contacto

La permanencia de SARS-CoV-2 viable en superficies de cobre, cartón, acero inoxidable, y plástico ha sido de 4, 24, 48 y 72 horas, respectivamente cuando se mantiene a 21-23 °C y con 40% de humedad relativa (13). En otro estudio, a 22 °C y 60% de humedad, se deja de detectar el virus tras 3 horas sobre superficie de papel (de imprimir o pañuelo de papel), de 1 a 2 días cuando lo aplican sobre madera, ropa o vidrio y más de 4 días cuando se aplica sobre acero inoxidable, plástico, billetes de dinero y mascarillas quirúrgicas (15).

Recientemente se ha demostrado, en condiciones experimentales, la viabilidad de SARS-CoV-2 durante tres horas en aerosoles, con una semivida media de 1,1 horas (IC 95% 0,64-2,64). Estos resultados son similares a los obtenidos con el SARS-CoV-1 (13).

## Cuadros clínicos y respuesta inmune ante la infección con SARS-CoV2, posibles aplicaciones de base inmunológica.

Dra. Clara García Samartino; Dr. Milton Osmar Aguilera

### Cuadro clínico e infectividad

El periodo de incubación medio es de 5-6 días, con un amplio rango de 0 a 24 días (4,25). El intervalo serial medio calculado en China fue 7,5 días con una desviación estándar de  $\pm 3,4$  días (IC 95% 5,3-19) (26).

En cuanto a la duración de la enfermedad, el tiempo medio desde el inicio de los síntomas hasta la recuperación es de 2 semanas cuando la enfermedad ha sido leve y 3-6 semanas cuando ha sido grave o crítica. El tiempo entre el inicio de síntomas hasta la instauración de síntomas graves como la hipoxemia es de 1 semana, y de 2-8 semanas hasta que se produce el fallecimiento (16).

Respecto del periodo infectivo, la evolución de la carga viral en muestras clínicas se evalúa mediante la técnica de RT-PCR, y se ha observado que los infectados presentan en su mayoría una alta carga viral (hasta 104 y 108 copias de genoma/ml por muestra nasofaríngea o de saliva). En pacientes que tienen un curso leve de infección, el pico de la carga viral ocurre durante los primeros 5-6 días tras el inicio de síntomas y desaparece al día 10. Si bien en algunos pacientes se detecta virus más allá del día 10, la carga viral es del orden de 100 - 1.000 veces menor, lo cual sugeriría una baja capacidad de transmisión en estos días (11,17- 19). Además, los datos existentes parecen indicar, que en personas con síntomas leves, más allá de la primera semana tras el inicio de síntomas, la probabilidad de transmitir la infección a otros sería muy baja (18).

En personas con un curso clínico más grave la carga viral es de hasta 60 veces mayor que las que tienen un curso más leve (20) y además, la excreción viral puede ser más duradera (21,22).

Se puede concluir de acuerdo con la evidencia existente hasta el momento, que la transmisión de la infección ocurriría fundamentalmente en los casos leves en la primera semana de la presentación de

los síntomas, desde 1-2 días antes hasta 5-6 días después. En los casos más graves esta transmisión sería más intensa y más duradera.

Cuando un individuo es expuesto al virus, puede resultar asintomático o sintomático.

Los asintomáticos son aquellos individuos que son portadores del virus, y por lo tanto lo transmiten, pero que no manifiestan síntomas de la enfermedad.

Si bien algunos países como China, ha realizado un testeo masivo en un gran porcentaje de su población, es muy difícil el testeo al 100% de la población (debido a su elevado costo) en la mayoría de los países, razón por la cual el porcentaje de asintomáticos está subdiagnosticado. Cabe mencionar que el aislar a los asintomáticos para evitar el contagio a otras personas es crucial para frenar la pandemia.

En la Argentina se estima que aproximadamente el 90% de la población es asintomática, solo el 10% es sintomática. A su vez de los sintomáticos, el 90% manifestará síntomas leves, y el 10% presentará síntomas graves. De los pacientes graves el 64% no requerirá de cuidados intensivos (UTI), mientras que el 36% restante sí lo hará, de estos últimos el 50% se recuperará (23,24).

Aquellos individuos que sí presentan síntomas (sintomáticos) de la infección con SARS-CoV2, según la OMS los síntomas y signos más frecuentes incluyen: fiebre (87,9%), tos seca (67,7%), astenia (38,1%), expectoración (33,4%), disnea (18,6%), dolor de garganta (13,9%), cefalea (13,6%), mialgia o artralgia (14,8%), escalofríos (11,4%), náuseas o vómitos (5%), congestión nasal (4,8%), diarrea (3,7%), hemoptisis (0,9%) y congestión conjuntival (0,8%) (16). En Europa los síntomas son similares aunque los porcentajes difieren, no es significativamente distinto. También se han descrito otros síntomas relacionados con distintos órganos y sistemas: Neurológicos (25),

cardiológicos (26) y oftalmológicos (27).

Hay que tener en cuenta algunos factores asociados a la mortalidad, según la serie publicada por el CDC Chino la letalidad bruta fue 2,3%. El grupo de edad  $\geq 80$  años tuvo la letalidad más alta de todos los grupos de edad con 14,8%. Los pacientes que no presentaban comorbilidades tuvieron una tasa de letalidad de 0,9%, frente a los pacientes con comorbilidades que tuvieron tasas mucho más altas: 10,5% para aquellos con enfermedad cardiovascular, 7,3% para diabetes, 6,3% para enfermedad respiratoria crónica, 6,0% para hipertensión y 5,6% para el cáncer (28).

### El SARS-CoV2 afecta de diversas formas a los distintos grupos de personas.

Según los datos observados en la tabla 1, los grupos con mayor riesgo de desarrollar enfermedad grave por COVID son las personas que tienen: i) más de 60 años ii) enfermedades cardiovasculares e hipertensión arterial iii) diabetes iv) enfermedades pulmonares crónicas v) cáncer vi) inmunodepresión vii) embarazo.

También se consideran más vulnerables las personas que viven o trabajan en instituciones cerradas, con especial atención a las personas mayores que viven en residencias. El grupo considerado menos vulnerable por su mejor evolución clínica son los menores de 18 años, que también se describen en este apartado. La distribución por edad y sexo, según la información proporcionada por la misión de la OMS en China, con 55.924 casos confirmados a 20.02.2020, mayoría de casos (77,8%) fueron individuos entre 30 y 69 años. El 51% de estos casos fueron varones (16).

Hay que diferenciar dos conceptos en cuanto a la gravedad y letalidad del SARS-CoV2.

Los datos sobre gravedad de los casos confirmados han ido variando a lo largo del tiempo, lo cual es frecuente durante

## Cuadros clínicos y respuesta inmune ante la infección con SARS-CoV2, posibles aplicaciones de base inmunológica.

Dra. Clara García Samartino; Dr. Milton Osmar Aguilera

	China CDC (53) (n = 44.672) %	Misión OMS (4) (n = 55.924) %
<b>Letalidad bruta</b>	2,29 (n=1.023)	3,78 (n=2.114)
<b>Edad</b>		
0-9	-	ND
10-19	0,2	ND
20-29	0,2	ND
30-39	0,2	ND
40-49	0,4	ND
50-59	1,3	ND
60-69	3,6	ND
70-79	8,0	ND
≥ 80	14,8	21,9
<b>Sexo</b>		
Hombre	2,8	4,7
Mujer	1,7	2,8
<b>Comorbilidades</b>		
No comorbilidades	0,9	1,4
Enf. cardiovascular	10,5	13,2
Hipertensión	6,0	8,4
Diabetes	7,3	9,2
Enf. respiratoria crónica	6,3	8,0
Cáncer	5,6	7,6

los brotes de enfermedades emergentes, en los que inicialmente se detectan los casos más graves y a medida que evoluciona se identifican casos más leves.

Hasta el momento, la letalidad media cruda en Europa y Reino Unido es de 7,4% de los casos notificados, aunque hay que tener en cuenta que este cálculo está sujeto a múltiples sesgos de notificación y por las diferentes políticas de realización de pruebas diagnósticas en los países (30). Del mismo modo, en España, la letalidad es de 5,9%, cifra que tendrá que ajustarse a lo largo de la epidemia (31). Mediante modelización se ha estimado una letalidad entre los casos hospitalizados sería 14% (IC95% 3,9-32%) (32), y en la población general entre 0,3 y 1% (33).

### Interacción de SARS-CoV2 con el sistema inmunitario

El sistema inmune es capaz de reconocer nuevos patógenos como el SARS-Cov2 a

través de diferentes linajes celulares como los linfocitos B o células presentadoras de antígenos (CPA) como los macrófagos y las células dendríticas. Éstas últimas degradan al virus y presentan partes del mismo a los linfocitos T helper (LTh) quienes a su vez generan señales coactivadoras para los linfocitos B (LB) para que estos proliferen (generando memoria inmunológica) y secreten anticuerpos específicos contra el virus. Los anticuerpos bloquearán al virus impidiendo que infecten otras células. Por otro lado los linfocitos T citotóxicos identifican las células infectadas por el virus y las destruyen.

### PATOGENIA

Sin embargo, muchas veces el sistema inmune no logra su objetivo y el virus logra evadirlo. El mecanismo de entrada del virus al cuerpo es utilizando su proteína de superficie llamada Spike (S), para unirse al receptor de membrana de las células humanas llamado ACE2 (angiotensin

**Tabla 1.** Mortalidad general y por grupos entre los casos confirmados en el brote de China, en dos momentos sucesivos del brote. Esta tabla fue tomada de la página oficial de la Organización Mundial de la Salud (29)

convertase enzyme 2) (34–36). Esta es una proteína encargada del clivaje de la proteína angiotensina para transformarla de su isoforma 1 a la 2 cambiando su actividad señalizadora. La proteína ACE2 se encuentra expresada en la membrana de células principalmente del epitelio pulmonar e intestinal, lo que explica el tropismo del virus por esos tejidos. Una vez que el virus ingresó a la célula, traduce el ARN a proteínas virales, y ensambla nuevas partículas virales (37).

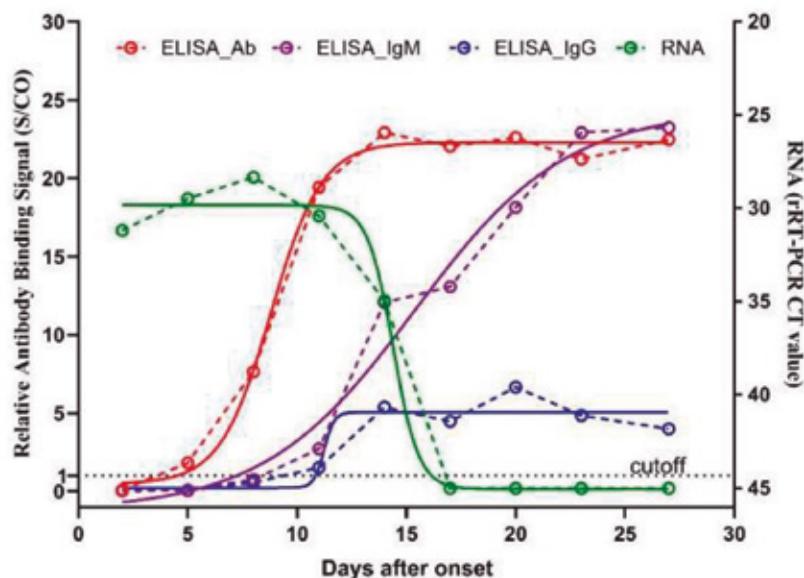
Una vez que el virus entró a la célula, modifica la respuesta inmune adaptativa, dado que produce la disminución del número de los linfocitos T (LT) y LT-Treg, hace que los LT-CD4 sean no funcionales, que los LT-CD8 estén exhaustos. En cuanto a la respuesta inmune innata, se ha observado la presencia de niveles elevados de IL-6 y otras citoquinas proinflamatorias en pacientes con SARS-CoV2 grave (37). Esta observación, junto con otros parámetros clínicos asociados a casos graves como linfopenia e hiperferritinemia ha llevado a hipotetizar que un subgrupo de pacientes de SARS-CoV2 puede sufrir un síndrome de liberación de citoquinas.

El síndrome de liberación de citoquinas (CRS por sus siglas en inglés), también denominado tormenta de citoquinas, es un síndrome causado por una respuesta inflamatoria sistémica mediada por citoquinas que puede desencadenarse por una variedad de factores como infecciones y algunos medicamentos (1,38–40). Las citoquinas son proteínas solubles que actúan sobre las células del sistema inmune y que regulan la activación, proliferación y reclutamiento celular. El CRS se produce cuando se activan grandes

## Cuadros clínicos y respuesta inmune ante la infección con SARS-CoV2, posibles aplicaciones de base inmunológica.

Dra. Clara García Samartino; Dr. Milton Osmar Aguilera

**Figura 1:** Dinámica de la variación anticuerpos totales (Ab), Inmunoglobulinas M (IgM), Inmunoglobulinas G (IgG) específicos contra antígenos de SARS-CoV2 medidos por la técnica de ELISA o el RNA viral medido por la reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (real time PCR). Figura tomada y modificada del reporte de Lou y col. (52).



cantidades de leucocitos (neutrófilos, macrófagos y mastocitos) y liberan grandes cantidades de citoquinas proinflamatorias (28,41).

Las principales citoquinas implicadas en la patogénesis del CRS incluyen la interleucina (IL)-6, la IL-10, el interferón (IFN), la proteína quimiotáctica de monocitos 1 (MCP- 1) y el factor estimulante de las colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF); otras citoquinas como el factor de necrosis tumoral (TNF), IL-1, IL-2, IL-2-receptor- e IL-8 también se han descrito durante el CRS. La patogénesis del CRS en pacientes con SARS-CoV2 es todavía desconocida. Sin embargo, las observaciones clínicas apuntan a que cuando la respuesta inmune no es capaz de controlar eficazmente el virus, como en personas mayores con un sistema inmune debilitado, el virus se propagara de forma más eficaz produciendo daño tisular pulmonar, lo que activaría a los macrófagos y granulocitos y conduciría a la liberación masiva de citoquinas proinflamatorias (42). Esta hiperinflamación pulmonar estaría asociada al síndrome de insuficiencia respiratoria aguda o Síndrome de Distrés Respiratorio del Adulto (SDRA) que se ha descrito como la principal causa de mortalidad por SARS-CoV2 (43–45).

Actualmente los tratamientos que se están tratando de desarrollar respecto de la respuesta inmune innata, son terapias que bloquean las cascadas de señalización de las citoquinas para evitar el CRS como terapia a los pacientes con pacientes con anti-IL-6 (46).

Otra estrategia terapéutica relacionada a la inmunidad innata es el uso de anticuerpos neutralizantes, que son aquellos capaces de unirse al virus e impedir que estos infecten a otras células. Se ha observado que una vez que un individuo es expuesto al virus, por lo general es capaz de generar anticuerpos neutralizantes (47). Por ello se están utilizando tanto en nuestro país como en otros países, terapias con plasma de pacientes convalecientes, que contiene los anticuerpos generados por personas que se recuperaron del coronavirus. El procedimiento consiste en administrar los anticuerpos presentes en el plasma a quienes permanecen internados en estado grave para que puedan combatir al virus y así recuperarse con mayor rapidez (48).

Cuando se va a hacer uso como primer paso se evalúan los niveles de anticuerpos presentes en el plasma, para saber si el título de anticuerpos es lo suficientemente alto para generar neutralizar al virus. Este mismo de análisis también es útil para determinar si los pacientes que cursaron la enfermedad en forma asintomática, fueron capaces de generar anticuerpos y

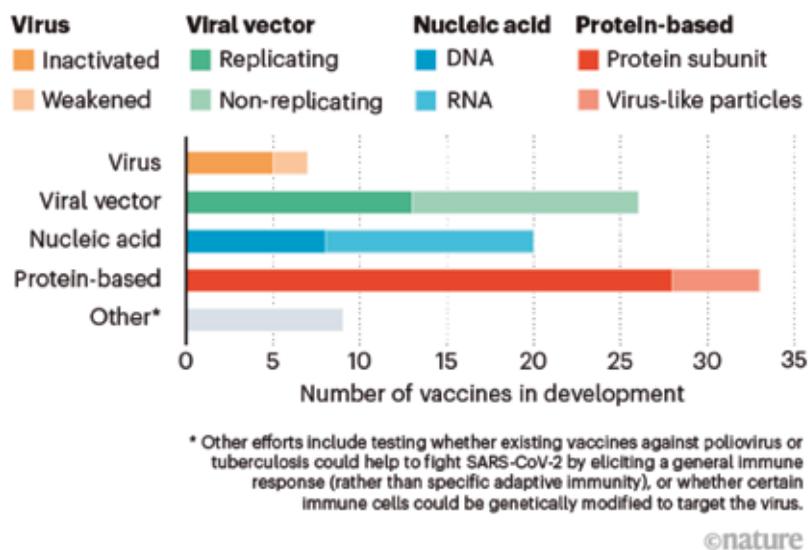
de ser así, cual es el título de anticuerpos para saber si están protegidos ante una posible reinfección con el virus). Actualmente existen diversas técnicas serológicas que se utilizan para evaluar la respuesta inmune frente a antígenos virales, como la nucleoproteína, la proteína S, o el dominio de unión al receptor de la proteína, que detectan anticuerpos totales (Ab), IgM e IgG, con una sensibilidad creciente en el curso de la infección, que es mayor del 90% a la segunda semana tras el inicio de los síntomas (49,50). La dinámica de generación de anticuerpos se representa en la figura 1, donde también se muestra el descenso de la carga viral a los largo del tiempo desde el inicio de los síntomas.

En la Figura 1 tomada del reporte de Lou y colaboradores (21,49,51–53) se puede observar la dinámica de aparición de anticuerpos totales (Ab), IgM e IgG medidos mediante técnica de ELISA, y carga viral de SARS-Cov-2 medida mediante RT-PCR. Como indica la figura entre el día 10 y 15 comienza a disminuir el RNA viral circulante (detectado mediante los kit de diagnóstico por PCR) y comienza a

## Cuadros clínicos y respuesta inmune ante la infección con SARS-CoV2, posibles aplicaciones de base inmunológica.

Dra. Clara García Samartino; Dr. Milton Osmar Aguilera

### AN ARRAY OF VACCINES



aumentar el título de Ac (detectado con los kits serológicos). Dependiendo cuántos días han pasado desde la infección, conviene hacer uno u otro test.

### Monitoreo de la pandemia: estado de situación en Argentina

Hasta que se logre desarrollar una vacuna contra el virus, es muy importante poder monitorear la evolución de la pandemia en función de las curvas de contagios, muertes y recupero de pacientes que tenga la población, se toman medidas de flexibilizar o restringir medidas de distanciamiento social. Para dicho monitoreo es crucial contar con herramientas que puedan detectar, por un lado aquellos individuos que poseen el virus (test diagnósticos) y por otro aquellos individuos que ya fueron expuestos al virus y se recuperaron y que por lo tanto poseen (dependiendo de su capacidad de respuesta inmune) anticuerpos específicos (test serológicos). La capacidad científico tecnológica de la Argentina no deja de sorprender, y a 60 días de la llegada de la pandemia nuestros científicos han podi-

do desarrollar ambos tipos de test.

En el mes de mayo se anunció que científicos argentinos del CONICET habían desarrollado los dos tests; un test serológico "COVIDAR IgG" y un test diagnóstico Neo-kit Covid-19, ambos ya fueron validados por ANMAT. El test serológico, detecta en sangre y suero anticuerpos que el sistema inmune produce específicamente para el nuevo coronavirus. Si el resultado es positivo significa que la persona testada se infectó con el virus, y generó anticuerpos específicos. El test es cuantitativo, no solo permite detectar la presencia de IgG que tiene el paciente sino también cuál es el título del anticuerpo, permitiendo determinar si éste es suficiente para conferir inmunidad al individuo. El período en el cual tiene alta sensibilidad este test es a partir de los 10 días de haber estado en contacto con el virus (ver figura 1).

El kit diagnóstico llamado "Neo Kit Covid-19" es "un test de base molecular rápido, sensible, de bajo costo, y sencillo de operar, que se realiza sobre la base de un hisopado al paciente. El test se

**Figura 2:** Número de vacunas en desarrollo clasificada según el tipo de antígeno utilizado. Figura tomada y modificada de Callaway (37)

basa en la detección molecular por amplificación de ácidos nucleicos del virus mediante la Plataforma de Amplificación Molecular Isotérmica (AMI). Solo se necesita un tubo de reacción conteniendo el buffer de reacción con las enzimas y la muestra a 64°C, que evita el pipeteado y manipulación de reactivos por separado (se mantiene a 4-8°C, prescindiendo de un freezer). El kit de diagnóstico rápido presenta dos cualidades: permite testear muestras de ARN y obtener resultados en menos de 2 horas (con similar sensibilidad que las técnicas actuales de RT-PCR) y no requiere equipamiento complejo (termocicladores en tiempo real). El cambio de color de violeta negativo a azul positivo determina una prueba positiva para SARS-CoV-2. El período en el cual este test tiene mayor sensibilidad es dentro de los primeros 10 días de haber sido expuesto al virus, ya que luego la concentración del ARN disminuye (ver Figura 1). Cabe destacar que los test son complementarios y que cada uno tiene distintas sensibilidades según en qué momento post infección se realicen.

### Desarrollo de vacunas frente al SARS-CoV2

Las vacunas han demostrado ser herramientas muy eficaces para el control de enfermedades infecciosas. Por ello se han puesto en marcha muchas iniciativas con la intención de desarrollar, lo más rápidamente posible, vacunas seguras y eficaces contra el virus SARS-CoV2.

Se están desarrollando diferentes tipos de vacunas: vacunas con virus (inactivado y atenuado), vacunas con vectores virales (replicativos y no replicativos); vacunas de ácidos nucleicos (DNA o RNA), y vacunas basadas en proteínas (37,54).

## Cuadros clínicos y respuesta inmune ante la infección con SARS-CoV2, posibles aplicaciones de base inmunológica.

Dra. Clara García Samartino; Dr. Milton Osmar Aguilera

**Tabla 2.** En esta tabla se muestran los diferentes candidatos a vacunas que ya están siendo evaluados en fase clínica según la Organización Mundial de la Salud al 21 de julio del 2020. Los datos fueron extraídos de la página oficial de la Organización Mundial de la Salud (29)

8 candidate vaccines in clinical evaluation

Platform	Type of candidate vaccine	Developer	Coronavirus target	Current stage of clinical evaluation/regulatory status-Coronavirus candidate	Same platform for non-Coronavirus candidates
Non-Replicating Viral Vector	Adenovirus Type 5 Vector	CanSino Biological Inc./Beijing Institute of Biotechnology	SARS-CoV2	Phase 2 <a href="#">ChiCTR2000031781</a> Phase 1 <a href="#">ChiCTR2000030906</a>	Ebola
RNA	LNP-encapsulated mRNA	Moderna/NIAID	SARS-CoV2	Phase 2 (IND accepted) Phase 1 <a href="#">NCT04283461</a>	multiple candidates
Inactivated	Inactivated	Wuhan Institute of Biological Products/Sinopharm	SARS-CoV2	Phase 1/2 <a href="#">ChiCTR2000031809</a>	
Inactivated	Inactivated	Beijing Institute of Biological Products/Sinopharm	SARS-CoV2	Phase 1/2 <a href="#">ChiCTR2000032459</a>	
Inactivated	Inactivated + alum	Sinovac	SARS-CoV2	Phase 1/2 <a href="#">NCT04352608</a>	SARS
Non-Replicating Viral Vector	ChAdOx1	University of Oxford	SARS-CoV2	Phase 1/2 <a href="#">NCT04324606</a>	MERS, influenza, TB, Chikungunya, Zika, MenB, plague
RNA	3 LNP-mRNAs	BioNTech/Fosun Pharma/Pfizer	SARS-CoV2	Phase 1/2 <a href="#">2020-001038-36</a> <a href="#">NCT04368728</a>	
DNA	DNA plasmid vaccine with electroporation	Inovio Pharmaceuticals	SARS-CoV2	Phase 1 <a href="#">NCT04336410</a>	multiple candidates

La experimentación previa en modelos animales realizadas con vacunas frente a los virus SARS y MERS ha mostrado que vacunas basadas en la proteína S inducen anticuerpos que previenen una infección posterior por el correspondiente virus salvaje (52).

Basados en la experimentación con los virus SARS y MERS, la mayoría de las vacunas que se están desarrollando frente al SARS-CoV-2 están basadas en la proteína S, que es la proteína que se une al receptor celular y media la actividad de fusión de membranas. Entre las aproximaciones en estudio están vacunas basadas en: 1) proteína S recombinante purificada, bien como proteína completa, como un fragmento o como proteína de fusión; 2) proteína S expresada in vivo a partir de un virus recombinante, en una aproximación

similar a la utilizada con las vacunas frente Ébola (55,56), en los cuales la proteína del virus Ébola se expresa a partir de un virus de la estomatitis vesicular (VSV), un adenovirus humano o de chimpancé, o un virus vacunal recombinante, y 3) proteína S expresada a partir de una vacuna basada en ácidos nucleicos (mRNAs o DNA). Las vacunas basadas en ácidos nucleicos son económicas y fáciles de fabricar, por eso su desarrollo se encuentra muy avanzado, y casi con toda seguridad empezarán ensayos de Fase I en Mayo del presente año.

Si bien el desarrollo de vacunas suele ser compleja y puede llegar a tardar muchos en promedio, 10 años, teniendo en cuenta las fases preclínicas (en animales) y después la fases clínicas (con seres humanos), en algunos casos como en el

desarrollo de la vacuna contra la varicela se tardó 28 años en desarrollarla, se está intentando obtener una vacuna contra el SARS-CoV2 en 18 meses. Actualmente hay en fase clínica 8 vacunas y 110 vacunas en fases preclínicas.

### Inmunidad comunitaria

Un individuo se torna inmune o resistente a una infección a través de dos vías, a través de la infección con el patógeno o por la vacunación contra el mismo. De ambas maneras el individuo genera una memoria inmunitaria que evita posteriores infecciones con ese patógeno. A nivel de comunidad, una vez que una proporción de la población se torna inmune, los individuos que aún no han tenido contacto con el patógeno o la vacuna quedan de igual manera protegidos debido a la

## Cuadros clínicos y respuesta inmune ante la infección con SARS-CoV2, posibles aplicaciones de base inmunológica.

Dra. Clara García Samartino; Dr. Milton Osmar Aguilera

barrera en la transmisión que suponen los individuos inmunes. A este fenómeno se lo denomina inmunidad comunitaria y tiene una relevancia crucial en la protección en cierto tipos de individuos que no tienen la posibilidad de generar una protección propia. Entre estos casos encontramos a aquellos que no son inmunocompetentes debido a un sistema inmune inmaduro como los bebés, es deficitario por alguna dolencia o la edad (inmunosenescencia) o se encuentra disfuncional por una enfermedad o tratamiento (inmunosuprimidos).

La proporción de individuos inmunes necesaria para alcanzar una protección es conocida como el umbral de inmunidad comunitaria (57). Este valor es diferente dependiendo del patógeno dependiendo principalmente de la vía de transmisión y las características del cuadro que genera (fase asintomática, ventana de transmisión, tiempo de aparición de respuesta inmune, etc), existiendo patógenos contra los cuales no se genera este tipo de protección. Un ejemplo de esto es el tétanos, donde todos los individuos son susceptibles y la inmunización de un individuo no genera protección sobre otros. Para que se dé la inmunidad comunitaria la enfermedad debe cumplir ciertas condiciones (58). 1) La infección debe comenzar en un único hospedador en una población que es enteramente susceptible. En el caso del SARS-CoV2, se ha demostrado un origen zoonótico donde el murciélago representa el reservorio natural, y aunque el huésped intermedio no ha sido elucidado se especula en un único hospedador (59). 2) El contagio debe producirse principalmente por contacto directo, siendo en la infección por SARS-CoV2 la transmisión directa de persona a persona por pequeñas gotas de secreción o contacto directo con las mucosas del paciente infectado (60). 3) La infección (o vacunación) debe generar un inmunidad que evite una reinfección y durar por un largo período de tiempo. Se han obser-

vado anticuerpos neutralizantes en el plasma de pacientes convalecientes (61) y en un ensayo realizado en primates se observó que no se produce la reinfección (48,50). 4) La población debe mostrar un patrón de distribución al azar, es decir sin concentrar un grupo en particular. Un ejemplo donde no se cumple esta condición es un geriátrico, donde la mayor parte de la población poseerá algún grado de inmunosupresión.

Al observar las condiciones necesarias para generar una protección a través de la inmunidad comunitaria se puede decir que es teóricamente posible para frenar la pandemia por SARS-CoV2. Pero para analizar su aplicabilidad, es necesario tener en cuenta ciertos parámetros. En un modelo simplificado el principal parámetro que describe cuál será el umbral de inmunidad comunitaria se denomina  $R_0$ , que es a cuántos individuos puede contagiar un único hospedador en una población susceptible. Por ejemplo, un  $R_0$  de 4 ejemplifica una infección donde un individuo infectado afectará en promedio a 4 individuos más. Matemáticamente el umbral de inmunidad comunitaria se define como  $1-1/R_0$ . Para el caso de un  $R_0=4$  el umbral será entonces de 0,75 (22). En el caso de la infección por SARS-CoV2 se estima que el valor de  $R_0$  es de 3 (58), dando un umbral de 0,67, lo cual se traduce en que cuando la infección alcanza un 67% de la población, la inmunidad comunitaria comienza a tener un efecto protector. Si se tiene en cuenta el índice de mortalidad promedio actual y las tasas de hospitalización se puede concluir que la estrategia de adquisición de protección por inmunidad comunitaria no es éticamente alcanzable por transmisión del patógeno, siendo recomendable la combinación con un esquema de vacunación (62,63).

### Puntos importantes

Observando la globalidad de los datos que tenemos acerca de la actual pande-

mia por SARS-CoV2 hasta principios de Julio nos queda en claro que las estrategias de disminución o supresión de contagios como el distanciamiento o aislamiento social son las únicas aplicables hasta la puesta en práctica de una vacuna. Eso se debe a que aunque el porcentaje de cuadros hospitalizados y defunciones es bajo en comparación a otras enfermedades, la totalidad de los números se hace elevada debido a una tasa de diseminación muy alta. Esto hace inviable la aplicación de otras estrategias de protección como la generación de inmunidad comunitaria. Si es necesario tener en cuenta de que es una situación inédita en cuanto a las estrategias adoptadas y que se generan un gran volumen de nuevos datos en un muy corto período de tiempo. Esto hace que los enfoques sobre la enfermedad sean muy dinámicos y recién tendremos una idea cabal de cuales fueron los aciertos y desaciertos en cuanto a las medidas tomadas cuando la propagación del virus haya disminuido. Aún así, el conocimiento generado en este breve período de tiempo a cerca de la características de la enfermedad nos permiten tomar una serie de medidas accesorias para disminuir el impacto de la infección por SARS-CoV2. Dentro de ellas se destacan la combinación del distanciamiento social con medidas de protección personal como barbijos y máscaras faciales y el incremento en las medidas de sanitización como el incremento de la frecuencia del lavado de manos, el uso de alcohol en gel y la limpieza de superficies con alcohol al 70%. Este tipo de medidas son de crucial importancia en instituciones como establecimientos de salud donde no se ha podido dar curso a un cese de actividades. Para este tipo de instituciones también es recomendable la selección del personal activo en base a su pertenencia y el de su círculo de contactos cercanos (familia, personas con las que comparte el domicilio, etc) a grupos de riesgos. Otra recomendación es la el tes-

## Cuadros clínicos y respuesta inmune ante la infección con SARS-CoV2, posibles aplicaciones de base inmunológica.

Dra. Clara García Samartino; Dr. Milton Osmar Aguilera

teo sistemático y periódico de la presencia del virus combinados con los títulos de anticuerpos contra el mismo en el personal, o en su defecto en personal testigo de ciertas áreas para monitorear posibles

infecciones dentro de la institución. Cabe destacar que este artículo es una recopilación de toda la información disponible hasta el momento, y que dado que la pandemia aun esta en curso, constante-

mente se descubre nueva información acerca del virus, por lo que muy probablemente recién cuando haya terminado la pandemia se pueda analizar de manera retrospectiva e inequívoca todo acerca del SARS-Cov2

## BIBLIOGRAFÍA

1. HUANG C, WANG Y, LI X, REN L, ZHAO J, HU Y, ET AL. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuban, China. *Lancet [Internet]*. 2020 Feb 15 [cited 2020 Jul 2];395(10223):497–506. Available from: <https://isarc.tghn.org/protocols/>
2. WU F, ZHAO S, YU B, CHEN YM, WANG W, SONG ZG, ET AL. Author Correction: A new coronavirus associated with human respiratory disease in China [Internet]. Vol. 580, *Nature*. Nature Research; 2020 [cited 2020 Jul 3]. p. E7. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2202-3>
3. WU, F., ZHAO, S., YU, B., CHEN, Y.M., WANG, W., SONG, Z.G., HU Y, TAO, Z.W., TIAN, J.H., PEI, Y.Y., YUAN, M.L., ZHANG, Y.L., DAI FH, LIU, Y., WANG, Q.M., ZHENG, J.J., XU, L., HOLMES, E.C. AND ZHANG YZ. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 isolate Wuban-Hu-1. *Nature [Internet]*. 2020 [cited 2020 Jul 3];579(7798):265–9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nucleotide/MN908947>
4. CUI J, LI F, SHI ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. Vol. 17, *Nature Reviews Microbiology*. Nature Publishing Group; 2019. p. 181–92.
5. WOO PCY, LAU SKP, LAM CSE, LAU CCY, TSANG AKL, LAU JHN, ET AL. Discovery of Seven Novel Mammalian and Avian Coronaviruses in the Genus Deltacoronavirus Supports Bat Coronaviruses as the Gene Source of Alphacoronavirus and Betacoronavirus and Avian Coronaviruses as the Gene Source of Gammacoronavirus and Deltacoronavi. *J Virol*. 2012 Apr 1;86(7):3995–4008.
6. CYRANOSKI D. Mystery deepens over animal source of coronavirus. Vol. 579, *Nature*. NLM (Medline); 2020. p. 18–9.
7. SAIF LJ. Animal coronavirus vaccines: Lessons for SARS. In: *Developments in Biologicals [Internet]*. 2005 [cited 2020 Jun 25]. p. 129–40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15742624/>
8. SCIENTIFIQUE C. CONSEIL URGENT 04-2020-version provisoire COMITE SCIENTIFIQUE institué auprès de l'Agence Fédérale pour la Sécurité de la Chaîne Alimentaire. 2020;1–21.
9. CHEN H. Susceptibility of ferrets, cats, dogs, and different domestic animals to SARS-coronavirus-2. *bioRxiv [Internet]*. 2020 Mar 31 [cited 2020 Jun 25];2020.03.30.015347. Available from: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.03.30.015347v1>
10. LEE SH. The SARS epidemic in Hong Kong. *J Epidemiol Community Health*. 2003;57(9):652–4.
11. TO KKW, TSANG OTY, LEUNG WS, TAM AR, WU TC, LUNG DC, ET AL. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis [Internet]*. 2020 May 1 [cited 2020 Jun 25];20(5):565–74. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S1473309920301961/fulltext>
12. TO KKW, TSANG OTY, CHIK-YAN YIP C, CHAN KH, WU TC, CHAN JMC, ET AL. Consistent detection of 2019 novel coronavirus in saliva. *Clin Infect Dis [Internet]*. 2020 [cited 2020 Jun 25]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7108139/>
13. VAN DOREMALEN N, BUSHMAKER T, MORRIS DH, HOLBROOK MG, GAMBLE A, WILLIAMSON BN, ET AL. Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1 [Internet]. Vol. 382, *New England Journal of Medicine*. Massachusetts Medical Society; 2020 [cited 2020 Jun 25]. p. 1564–7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7121658/>
14. FORNARI F. Vertical Transmission of Covid-19-A Systematic Review. *J Pediatr Perinatol Child Heal*. 2020;4(2):7–013.
15. H CHIN AW, S CHU JT, A PERERA MR, Y HUI KP, YEN H-L, W CHAN MC, ET AL. Stability of SARS-CoV-2 in different environmental conditions. *The Lancet Microbe [Internet]*. 2020 [cited 2020 Jun 25];1:e10. Available from: [www.thelancet.com/microbe](http://www.thelancet.com/microbe)
16. WORLD HEALTH ORGANIZATION, Mission China Joint. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) [Internet]. Vol. 2019, *The WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019*. 2020 [cited 2020 Jun 15]. Available from: [https://www.who.int/publications/i/item/report-of-the-who-china-joint-mission-on-coronavirus-disease-2019-\(covid-19\)](https://www.who.int/publications/i/item/report-of-the-who-china-joint-mission-on-coronavirus-disease-2019-(covid-19))
17. PAN Y, ZHANG D, YANG P, POON LLM, WANG Q. Viral load of SARS-CoV-2 in clinical samples [Internet]. Vol. 20, *The Lancet Infectious Diseases*. Lancet Publishing Group; 2020 [cited 2020 Jun 25]. p. 411–2. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32105638/>
18. WÖLFEL R, CORMAN VM, GUGGEMOS W, SEILMAIER

## Cuadros clínicos y respuesta inmune ante la infección con SARS-CoV2, posibles aplicaciones de base inmunológica.

Dra. Clara García Samartino; Dr. Milton Osmar Aguilera

## BIBLIOGRAFÍA

- M, ZANGE S, MÜLLER MA, ET AL.** *Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019.* *Nature* [Internet]. 2020 May 28 [cited 2020 Jun 25];581(7809):465–9. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41586-020-2196-x>
- 19. ZOU L, RUAN F, HUANG M, LIANG L, HUANG H, HONG Z, ET AL.** *SARS-CoV-2 viral load in upper respiratory specimens of infected patients* [Internet]. *Vol. 382, New England Journal of Medicine.* Massachusetts Medical Society; 2020 [cited 2020 Jun 25]. p. 1177–9. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMc2001737>
- 20. LIU Y, YAN LM, WAN L, XIANG TX, LE A, LIU JM, ET AL.** *Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19* [Internet]. *Vol. 20, The Lancet Infectious Diseases.* Lancet Publishing Group; 2020 [cited 2020 Jun 25]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32199493/>
- 21. BAO L, DENG W, HUANG B, GAO H, LIU J, REN L, ET AL.** *The Pathogenicity of SARS-CoV-2 in hACE2 Transgenic Mice.* Preprint [Internet]. 2020 Feb 28 [cited 2020 Jul 2];2020.02.07.939389. Available from: <https://doi.org/10.1101/2020.02.07.939389>
- 22. BAO L, DENG W, GAO H, XIAO C, LIU J, XUE J, ET AL.** *Reinfection could not occur in SARS-CoV-2 infected rhesus macaques.* *bioRxiv* [Internet]. 2020 May 1 [cited 2020 Jun 25];2020.03.13.990226. Available from: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.03.13.990226v2>
- 23. MAYORGA L, GARCÍA SAMARTINO C, FLORES G, MASUELLI S, SÁNCHEZ M V, MAYORGA LS, ET AL.** *Detection and isolation of asymptomatic individuals can make the difference in COVID-19 epidemic management* [Internet]. 2020 Jul [cited 2020 Jul 16]. Available from: <https://www.researchsquare.com/article/rs-33492/v1>
- 24. MAYORGA L, GARCIA C, FLORES G, MASUELLI S, SANCHEZ MV, SANCHEZ CG, ET AL.** *COVID-19 lockdown: if, when and how.* *medRxiv* [Internet]. 2020 Jun 26 [cited 2020 Jul 16];2020.06.20.20136325. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.06.20.20136325v2>
- 25. MAO L, WANG M, CHEN S, HE Q, CHANG J, HONG C, ET AL.** *Neurological Manifestations of Hospitalized Patients with COVID-19 in Wuban, China: A Retrospective Case Series Study.* *SSRN Electron J.* 2020;
- 26. ZHENG YY, MA YT, ZHANG JY, XIE X.** *COVID-19 and the cardiovascular system* [Internet]. *Vol. 17, Nature Reviews Cardiology.* Nature Research; 2020 [cited 2020 Jun 25]. p. 259–60. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41569-020-0360-5>
- 27. CHEN L, DENG C, CHEN X, ZHANG X, CHEN B, YU H, ET AL.** *Ocular manifestations and clinical characteristics of 535 cases of COVID-19 in Wuban, China: a cross-sectional study.* *Acta Ophthalmol* [Internet]. 2020 Mar 16 [cited 2020 Jun 25];2020.03.12.20034678. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.12.20034678v1>
- 28. YANPING ZHANG.** *The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID-19) — China, 2020.* *China CDC Wkly* [Internet]. 2020 Feb 1 [cited 2020 Jun 25];2(8):113–22. Available from: <http://weekly.chinacdc.cn/en/article/doi/10.46234/cdc-cw2020.032>
- 29. WHO.** *Draft landscape of COVID-19 candidate vaccines.* *Wbo* [Internet]. 2020 [cited 2020 Jul 21]; (June):3. Available from: <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>
- 30. COVID-19 situation update worldwide, as of 2 July 2020** [Internet]. [cited 2020 Jul 16]. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/cases-2019-ncov-eneea>
- 31. INFORME SOBRE LA SITUACIÓN DE COVID-19 EN ESPAÑA** Contenido [Internet]. [cited 2020 Jul 16]. Available from: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february->
- 32. WU P, HAO X, LAU EHY, WONG JY, LEUNG KSM, WU JT, ET AL.** *Real-time tentative assessment of the epidemiological characteristics of novel coronavirus infections in Wuban, China, as at 22 January 2020* [Internet]. *Vol. 25, Eurosurveillance.* European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC); 2020 [cited 2020 Jul 16]. p. 2000044. Available from: <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.3.2000044>
- 33. ANDERSON RM, HEESTERBEEK H, KLINKENBERG D, HOLLINGSWORTH TD.** *How will country-based mitigation measures influence the course of the COVID-19 epidemic?* [Internet]. *Vol. 395, The Lancet.* Lancet Publishing Group; 2020 [cited 2020 Jul 16]. p. 931–4. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7158572/>
- 34. SHANG J, YE G, SHI K, WAN Y, LUO C, AIHARA H, ET AL.** *Structural basis of receptor recognition by SARS-CoV-2.* *Nature.* 2020 May 14;581(7807):221–4.
- 35. WANG Q, ZHANG Y, WU L, NIU S, SONG C, ZHANG Z, ET AL.** *Structural and Functional Basis of SARS-CoV-2 Entry by Using Human ACE2.* *Cell.* 2020 May 14;181(4):894–904.e9.
- 36. YAN R, ZHANG Y, LI Y, XIA L, GUO Y, ZHOU Q.** *Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by fulllength human ACE2.* *Science* (80- ). 2020 Mar 27;367(6485):1444–8.
- 37. CALLAWAY E.** *The race for coronavirus vaccines: a graphical guide.* *Nature.* 2020 Apr;580(7805):576–7.
- 38. CHEN L, LIU HG, LIU W, LIU J, LIU K, SHANG J, ET AL.** *Analysis of clinical features of 29 patients with 2019 novel coronavirus pneumonia.* *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* [Internet]. 2020 [cited 2020 Jul 2];43(3):203–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32026671/>
- 39. CONTI P, GALLENGA CE, FRYDAS IS.** *Induction of proinflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) and lung inflammation by Coronavirus-19 (COVI-19 or SARS-CoV-2): anti-inflammatory strategies.* *J Biol Regul Homeost Agents* [Internet]. 2020 [cited 2020 Jul 2];395(2016):1–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32171193/>

## Cuadros clínicos y respuesta inmune ante la infección con SARS-CoV2, posibles aplicaciones de base inmunológica.

Dra. Clara García Samartino; Dr. Milton Osmar Aguilera

## BIBLIOGRAFÍA

40. SIRACUSANO G, PASTORI C, LOPALCO L. Humoral Immune Responses in COVID-19 Patients: A Window on the State of the Art. Vol. 11, *Frontiers in Immunology*. Frontiers Media S.A.; 2020.
41. TEIJARO JR. Cytokine storms in infectious diseases [Internet]. Vol. 39, *Seminars in Immunopathology*. Springer Verlag; 2017 [cited 2020 Jul 3]. p. 501–3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28674818/>
42. LEE DW, GARDNER R, PORTER DL, LOUIS CU, AHMED N, JENSEN M, ET AL. Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome. *Blood* [Internet]. 2014 Jul 10 [cited 2020 Jul 2];124(2):188–95. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24876563/>
43. LI G, FAN Y, LAI Y, HAN T, LI Z, ZHOU P, ET AL. Coronavirus infections and immune responses [Internet]. Vol. 92, *Journal of Medical Virology*. John Wiley and Sons Inc.; 2020 [cited 2020 Jul 2]. p. 424–32. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jmv.25685>
44. LIN L, LU L, CAO W, LI T. Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection—a review of immune changes in patients with viral pneumonia [Internet]. Vol. 9, *Emerging Microbes and Infections*. Taylor and Francis Ltd.; 2020 [cited 2020 Jul 2]. p. 727–32. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32192578/>
45. MEHTA P, MCAULEY DF, BROWN M, SANCHEZ E, TATTERSALL RS, MANSON JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression [Internet]. Vol. 395, *The Lancet*. Lancet Publishing Group; 2020 [cited 2020 Jul 2]. p. 1033–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32192578/>
46. ZHANG J JIN, DONG X, CAO Y YUAN, YUAN Y DONG, YANG Y BIN, YAN Y QIN, ET AL. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2020 [cited 2020 Jul 2]; Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/all.14238>
47. ZHANG C, WU Z, LI JW, ZHAO H, WANG GQ. Cytokine release syndrome in severe COVID-19: interleukin-6 receptor antagonist tocilizumab may be the key to reduce mortality. *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. 2020 May 1 [cited 2020 Jul 3];55(5):105954. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32192578/>
48. Wu F, Wang A, Liu M, Wang Q, Chen J, Xia S, et al. Neutralizing Antibody Responses to SARS-CoV-2 in a COVID-19 Recovered Patient Cohort and Their Implications. *SSRN Electron J*. 2020;
49. ROBACK JD, GUARNER J. Convalescent Plasma to Treat COVID-19: Possibilities and Challenges [Internet]. Vol. 323, *JAMA - Journal of the American Medical Association*. American Medical Association; 2020 [cited 2020 Jul 2]. p. 1561–2. Available from: <https://jamanetwork.com/>
50. ZHOU G, ZHAO Q. Perspectives on therapeutic neutralizing antibodies against the novel coronavirus sarscov- 2 [Internet]. Vol. 16, *International Journal of Biological Sciences*. Ivyspring International Publisher; 2020 [cited 2020 Jul 9]. p. 1718–23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32438622/>
51. LAN L, XU D, YE G, XIA C, WANG S, LI Y, ET AL. Positive RT-PCR Test Results in Patients Recovered from COVID-19 [Internet]. Vol. 323, *JAMA - Journal of the American Medical Association*. American Medical Association; 2020 [cited 2020 Jul 2]. p. 1502–3. Available from: <http://www.nbc.gov.cn/yzygj/s7653p/202002/>
52. LOU B, LI T-D, ZHENG S-F, SU Y-Y, LI Z-Y, LIU W, ET AL. Serology characteristics of SARS-CoV-2 infection since exposure and post symptom onset. *Eur Respir J* [Internet]. 2020 Mar 27 [cited 2020 Jul 2];2000763. Available from: <https://doi.org/10.1101/2020.03.23.20041707>
53. MUNSTER VJ, FELDMANN F, WILLIAMSON BN, VAN DOREMALEN N, PÉREZ-PÉREZ L, SCHULZ J, ET AL. Respiratory disease in rhesus macaques inoculated with SARS-CoV-2. *Nature* [Internet]. 2020 Mar 21 [cited 2020 Jul 2];2020.03.21.001628. Available from: <https://doi.org/10.1101/2020.03.21.001628>
54. THANH LE T, ANDREADAKIS Z, KUMAR A, GÓMEZ ROMÁN R, TOLLEFSEN S, SAVILLE M, ET AL. The COVID-19 vaccine development landscape. Vol. 19, *Nature reviews. Drug discovery*. NLM (Medline); 2020. p. 305–6.
55. DENG Y, LAN J, BAO L, HUANG B, YE F, CHEN Y, ET AL. Enhanced protection in mice induced by immunization with inactivated whole viruses compare to spike protein of middle east respiratory syndrome coronavirus. *Emerg Microbes Infect* [Internet]. 2018 Dec 1 [cited 2020 Jul 2];7(1):60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32192578/>
56. HONDA-OKUBO Y, BARNARD D, ONG CH, PENG B-H, TSENG C-TK, PETROVSKY N. Severe Acute Respiratory Syndrome-Associated Coronavirus Vaccines Formulated with Delta Inulin Adjuvants Provide Enhanced Protection while Ameliorating Lung Eosinophilic Immunopathology. *J Virol* [Internet]. 2015 Mar 15 [cited 2020 Jul 2];89(6):2995–3007. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25520500/>
57. MATZ KM, MARZI A, FELDMANN H. Ebola vaccine trials: progress in vaccine safety and immunogenicity [Internet]. Vol. 18, *Expert Review of Vaccines*. Taylor and Francis Ltd; 2019 [cited 2020 Jul 3]. p. 1229–42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31779496/>
58. ANDERSON RM, MAY RM. Vaccination and herd immunity to infectious diseases. *Nature* [Internet]. 1985 [cited 2020 Jul 8];318(6044):323–9. Available from: <https://www.nature.com/articles/318323a0>
59. FOX JP, ELVEBACK L, SCOTT W, GATEWOOD L, ACKERMAN E. Herd immunity: Basic concept and relevance to public health immunization practices. *Am J Epidemiol* [Internet]. 1971 Sep 1 [cited 2020 Jul 9];94(3):179–89. Available from: <https://academic.oup.com/aje/article-lookup/doi/10.1093/oxfordjournals.aje.a121310>
60. Dynamics of population immunity due to the herd effect in the COVID-19 pandemic [Internet]. Vol. 8, *Vaccines*. MDPI AG; 2020 [cited 2020 Jul 3]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32438622/>

**Cuadros clínicos y respuesta inmune ante la infección con SARS-CoV2, posibles aplicaciones de base inmunológica.**

Dra. Clara García Samartino; Dr. Milton Osmar Aguilera

**BIBLIOGRAFÍA**

61. **PENG X, XU X, LI Y, CHENG L, ZHOU X, REN B.** *Transmission routes of 2019-nCoV and controls in dental practice [Internet]. Vol. 12, International Journal of Oral Science. Springer Nature; 2020 [cited 2020 Jul 9]. p. 1–6. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41368-020-0075-9>*
62. **LI Q, GUAN X, WU P, WANG X, ZHOU L, TONG Y, ET AL.** *Early transmission dynamics in Wuban, China, of novel coronavirus-infected pneumonia [Internet]. Vol. 382, New England Journal of Medicine. Massachusetts Medical Society; 2020 [cited 2020 Jul 9]. p. 1199–207. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2001316>*
63. **SANCHES, LIN YT, XU C, ROMERO-SEVERSON E, HENGARTNER N, KE R.** *High Contagiousness and Rapid Spread of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2. Emerg Infect Dis [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2020 Jul 9];26(7):1470–7. Available from: <https://doi.org/10.3201/eid2607.200282>*