EL SÍNDROME AGUDO RESPIRATORIO SEVERO, LA COVID 19. BREVE RESEÑA.

Autores: ¹ Dr. Rubén Carlos Mayo Márquez; ² Dra. Dayana González Reyes

Master. Médico, Especialista segundo grado MGI.PA. Instituto Superior Técnico Militar, Luanda. Angola. ORCID **0000 0002 6620 4116**. 2. Médico general. MMCV. ORCID **0000 0002 4588 5581**; Email: ruben1968falla@gmail.com gonzalezreyesdayana@gmail.com

RESUMEN

Los virus son incapaces de reproducirse por sí mismos. La familia de los coronavirus incluye múltiples miembros que ocasionan enfermedad en el humano. Esta nueva enfermedad, causa pánico en el mundo, consecuencias económicas insospechadas. Se hizo una investigación con el objetivo de realizar una revisión sobre los virus que provocan SARS especialmente los coronavirus. Se usaron métodos a nivel teórico como: análisis-síntesis, inducción-deducción, histórico-lógico, de nivel empírico se utilizó la observación y revisión de documentos. En Septiembre de 2012 se identificaron los dos primeros casos de infección por un nuevo virus de la familia Coronaviridae en Arabia Saudí. En diciembre de 2019, la Comisión Municipal de Salud y Sanidad de Wuhan informó sobre un grupo de 27 casos de neumonía de etiología desconocida. El día 11 de marzo, la OMS declaró la pandemia mundial. Los coronavirus son una familia de virus que causan infección en los seres humanos y en una variedad de animales, incluyendo aves y mamíferos como camellos, gatos y murciélagos. La infección ocasiona una neumonía atípica, síntomas de la gripe clásica, fiebre muy alta dificultad para respirar, diarrea. La ruta principal de transmisión de los coronavirus humanos es a través del tracto respiratorio.

Palabras claves: Virus/Coronavirus; Pandemia; Respiratorio; Humanos.

INTRODUCCION

Para Peter Medawar, premio Nobel de Medicina en 1960, los virus eran un conjunto de “malas noticias envueltas en proteína”. Aunque no responde a ningún criterio científico, esta definición refleja perfectamente la percepción que tenemos de la pandemia del coronavirus SARS-CoV-2 en estos días de confinamiento. Las “malas noticias” en un virus pueden venir escritas en dos “alfabetos” ligeramente distintos, según su genoma sea de ADN o ARN. Los coronavirus (familia Coronaviridae) constituyen uno de los grupos de virus con el genoma de ARN más largo que se conoce. La información que contiene puede servir para sintetizar al menos 16 proteínas.¹

Los virus son incapaces de reproducirse por sí mismos. De hecho no pueden llevar a cabo ninguna actividad metabólica cuando están aislados. Para ser funcional, un virus debe infectar una célula y utilizar el metabolismo celular para su propio propósito. La familia de los coronavirus incluye múltiples miembros que ocasionan enfermedad en el ser humano. Los más frecuentes producen resfríos, siendo la segunda causa de estos síntomas después del rinovirus. También existen algunos más peligrosos, como el virus del SARS (síndrome respiratorio agudo severo), que en 2002 puso en alerta al mundo.²

SARS o SRAS es la sigla de una nueva enfermedad, la primera del siglo 21, que se conoce con el nombre de “Severe Acute Respiratory Syndrome” o “Síndrome Respiratorio Agudo Severo”. Esta nueva enfermedad, está causando pánico en el mundo, así como consecuencias económicas insospechadas, especialmente en los países más afectados (China, Hong-Kong, Taiwan, Singapore, Vietnam y Canadá). El SARS es una enfermedad infecciosa febril, que provoca una neumonía grave, cuyo agente etiológico es un virus perteneciente a los Coronavirus, que se conoce como SARS-CoV.³

El grupo de trabajo de expertos de la OMS sobre investigaciones y estudios especiales sobre la gripe pandémica ha desarrollado varios protocolos estándar para la gripe pandémica. La OMS ha desarrollado protocolos similares en colaboración con socios técnicos para el coronavirus del Síndrome Respiratorio del Medio Oriente (SMRO-CoV).^{4, 5}

El síndrome agudo respiratorio severo (SARS) es una enfermedad de reciente aparición que cursa en brotes.^{6, 7,8}

La familia de los coronavirus es una de las causas más frecuentes de resfriado en humanos. Producen infecciones pulmonares en contextos epidemiológicos concretos como epidemias en recintos militares. La gran agresividad de este nuevo virus contrasta con las especies conocidas de esta familia. Esta familia de virus se caracteriza por una importante capacidad de mutabilidad, lo que dificulta la previsión epidemiológica y el posible desarrollo de una vacuna.^{9, 10}

Esta investigación tiene por objetivo realizar una revisión bibliográfica sobre los virus que provocan SARS especialmente los coronavirus.

METODOLOGIA

Se hizo una investigación con el objetivo de realizar una revisión bibliográfica sobre los virus que provocan SARS especialmente los coronavirus. Se buscó a través de diferentes fuentes de información, en internet, revistas, libros, etc. para tener un acercamiento a la

historia de la epidemia y los SARC y posteriormente una panorámica general de la familia de los coronavirus. Se emplearon métodos de investigación del nivel teórico, entre ellos el análisis-síntesis durante toda la revisión lo cual permite sintetizar luego de un análisis minucioso de toda la literatura consultada a los hechos de menor generalización del pensamiento; de igual manera la inducción-deducción, permitió arribar a las conclusiones del estudio; el histórico-lógico para poder realizar el estudio desde el punto de vista cronológico de las diferentes etapas por las que se ha manifestado estos virus desde sus inicios. Entre los métodos de nivel empírico se utilizó la observación y el empleo de algunas técnicas como la revisión de documentos.

DESARROLLO

Las enfermedades infecciosas emergentes y reemergentes son desafíos constantes para la salud pública en todo el mundo. Los casos recientes de neumonía de causa desconocida en Wuhan, China, han llevado al descubrimiento de un nuevo tipo de Coronavirus (2019-nCoV), que son virus de RNA envueltos, comúnmente encontrados en humanos, otros mamíferos y aves, capaces de causar enfermedades respiratorias, entérico, hepático y neurológico.¹¹

En Septiembre de 2012 se identificaron los dos primeros casos de infección por un nuevo virus de la familia Coronaviridae en Arabia Saudí, denominado posteriormente Síndrome Respiratorio de Oriente Medio causado por Coronavirus (MERS-CoV). La mayoría de los casos de MERS-CoV han ocurrido en países de Oriente Próximo (Irán, Jordania, Kuwait, Líbano, Arabia Saudí, Emiratos Árabes Unidos, Qatar, Omán y Yemen), o en personas que tienen antecedente de viaje a estos países o contactos cercanos de casos confirmados. La Agencia de Protección de la Salud del Reino Unido (HPA, por sus siglas en inglés) llevó a cabo pruebas de laboratorio y se confirmó la presencia de un nuevo Coronavirus (nCoV), por lo que la OMS inició la investigación para determinar las implicaciones para la salud pública.¹⁴ En ese sentido, el 25 de septiembre de 2012, dicha organización publicó las definiciones operacionales de caso.¹⁵ Inicialmente, esas definiciones contemplaban un criterio epidemiológico de viaje o residencia en áreas donde pudo ocurrir la transmisión (Reino de Arabia Saudita y Qatar). Desde entonces, y hasta el 26 de marzo de 2013, se han notificado 17 casos confirmados y 11 defunciones en varios países de Asia y Europa;¹⁶ entre estos se han presentado conglomerados en los que no existió el antecedente de viaje a Reino de Arabia Saudita y Qatar (o la residencia en esos dos países), por lo que el 19 de febrero de 2013 se publicó la última actualización a las definiciones operacionales de caso.¹⁷ El 20 de mayo de 2015, el Centro Nacional de Enlace para el Reglamento Sanitario

Internacional (RSI) de la República de Corea notificó a la Organización Mundial de la Salud (OMS) el primer caso confirmado de infección por MERS-CoV en ese país. «La evidencia indica que el patrón del brote podría ser similar a los registrados en Medio Oriente». ^{12-18.}

- A efectos de seguimiento y valoración epidemiológica, se considerará contacto estrecho¹⁹: Cualquier contacto que haya proporcionado cuidados a un caso confirmado mientras el caso presenta síntomas: trabajadores sanitarios que no utilizaron las medidas de protección adecuadas, o miembros familiares, o personas que tengan otro tipo de contacto físico similar.
- Cualquier contacto que estuviera en el mismo lugar (convivientes, visitas al hospital, medio laboral) que un caso sintomático confirmado.
- En un avión a los pasajeros situados en un radio de dos filas anteriores y posteriores al asiento de un caso sintomático confirmado y a la tripulación que haya tenido contacto con ese caso.

En cualquier caso, los contactos serán validados por el responsable de Salud Pública. El MERS-CoV pertenece al grupo IV de la clasificación de Baltimore, Orden Nidovirales, subfamilia Coronavirinae, género Beta-coronavirus. Presenta una cubierta esférica, posee un genoma RNA mono hebra de sentido positivo y el genoma de RNA se asocia con la proteína N para formar el núcleo cápside.²⁰

El 31 de diciembre de 2019, la Comisión Municipal de Salud y Sanidad de Wuhan (provincia de Hubei, China) informó sobre un grupo de 27 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. El inicio de los síntomas del primer caso fue el 8 de diciembre de 2019. El 7 de 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.²¹

El día 11 de marzo, la OMS declaró la pandemia mundial. Desde el inicio de la epidemia la fecha de este informe se han alcanzado más de diez millones de casos notificados en todo el mundo y casi 250.000 casos en España.

Los coronavirus

Los coronavirus humanos se conocen desde hace muchos años y la mayoría de ellos están relacionados con resfriados o afecciones respiratorias leves. En el año 2002 apareció en

China el primero letal para los humanos, el SARS-CoV (nombre que proviene de “síndrome respiratorio agudo severo”), que infectó a alrededor de 8 000 personas causando la muerte de 800, lo que supone una tasa de mortalidad del 10 %.

Desapareció en la primavera de 2004 y desde entonces no ha causado más problemas.

El segundo, el MERS-CoV (nombrado por el “síndrome respiratorio de Oriente Medio”), apareció en Arabia Saudí en 2012 y causó aproximadamente el mismo número de muertes, aunque sólo infectó a 2 400 personas. Su tasa de mortalidad fue del 30 %, muy alta, pero lejos de la observada para el virus del Ébola (50 %) y el virus de la rabia (95 %).

Entre los miles de virus que se conocen, solo una pequeña proporción son patógenos en humanos. Las células no tienen una puerta disponible para la entrada de la mayoría de estos microorganismos.

Pero estos diminutos agentes infecciosos han evolucionado mediante altas tasas de mutación y recombinación para utilizar alguna proteína del hospedador como vía de entrada a la célula, donde podrán multiplicarse y perpetuarse: eso es a lo que toda entidad replicativa aspira, y los virus no pueden realizarlo por sí mismos fuera de las células a las que infectan.¹

Son una familia de virus que causan infección en los seres humanos y en una variedad de animales, incluyendo aves y mamíferos como camellos, gatos y murciélagos. Se trata de una enfermedad zoonótica, lo que significa que pueden transmitirse de los animales a los humanos ²². Los coronavirus que afectan al ser humano (HCoV) pueden producir cuadros clínicos que van desde el resfriado común con patrón estacional en invierno hasta otros más graves como los producidos por los virus del Síndrome Respiratorio Agudo Grave (por sus siglas en inglés, SARS) y del Síndrome Respiratorio de Oriente Próximo (MERS-CoV) ²³. En concreto, el SARS-CoV-1 en 2003 ocasionó más de 8.000 casos en 27 países y una letalidad de 10% y desde entonces no se ha vuelto a detectar en humanos. Desde 2012 se han notificado más de 2.500 casos de MERS-CoV en 27 países (aunque la mayoría de los casos se han detectado en Arabia Saudí), con una letalidad de 34%.

Igual que en otros brotes causados por coronavirus, la fuente primaria más probable de la enfermedad producida por el SARS-CoV-2 es de origen animal. En este momento se desconoce cuál es el reservorio natural y el posible transmisor del virus a los humanos, puesto que no se ha podido detectar en ningún animal vinculado con el momento y el lugar de origen de la pandemia ^{24,25}. En lo que respecta a su posible origen ancestral ^{26,27}, el virus

más cercano es el Bat CoV RATG13, aislado años antes de un murciélago de herradura en Yunnan, al sureste de China. Los murciélagos, por otra parte, albergan gran diversidad de coronavirus. Por esta razón, la hipótesis más aceptada actualmente sobre el origen ancestral del SARS-CoV-2 es la de que un virus de murciélago haya podido evolucionar hacia el SARS-CoV-2 a través de hospedadores intermediarios. El hallazgo de coronavirus muy relacionado en pangolines decomisados por la policía en las provincias chinas de Guangxi y Guangdong ha llevado a sugerir que estos animales pudiesen ser dicho huésped intermediario.²⁶

En diciembre de 2019 fueron reportados una serie de casos de pacientes hospitalizados con nueva enfermedad nueva caracterizada por neumonía e insuficiencia respiratoria, a causa de un nuevo coronavirus (SARS-COV-2), en la provincia de Hubei, China. El 11 de febrero de 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) nombró este agente etiológico como COVID-19. Posteriormente, y a pesar de las extensas medidas de contención, la enfermedad ha continuado avanzando hasta afectar al resto de los países de Asia, Medio Oriente y Europa. El 11 de marzo, el COVID-19 fue declarado como pandemia en una rueda de prensa mundial por Tedros Adhanom Ghebreyesus, director general de la OMS.²⁸

El 5 de junio se habían registrado un total de 8.403 casos, con un número total de fallecidos de 775 (mortalidad global del 9,2%), y hasta la fecha, han superado la enfermedad 5.402 pacientes.

Tras 3 meses de evolución del brote mundial, la curva de acumulación de pacientes afectados mantiene una morfología lineal. El hecho de que la enfermedad haya sido controlada en varias partes del mundo hace pensar que aparte de la alta transmisibilidad del virus, la localización en países con escaso desarrollo tecnológico favorezca la perpetuación del brote.

El SARS se ha podido diseminar porque el período de incubación es lo suficientemente largo como para que una persona pueda haber cambiado de continente antes de desarrollar la enfermedad.²⁹

Hasta la fecha, hay seis especies conocidas de Coronavirus que causan enfermedades en humanos. Cuatro de estos (229E, OC43, NL63 y HKU1) causan síntomas comunes de gripe en personas inmunocompetentes, y dos especies (SARS-CoV y MERS-CoV) causan síndrome respiratorio agudo severo con altas tasas de mortalidad.²

Es probable que otros coronavirus afecten periódicamente a los humanos debido a la alta prevalencia de infecciones, la distribución generalizada del virus, la diversidad genética, la recombinación frecuente de coronavirus y el aumento de la interfaz humano-animal.³⁰

El 2019-nCoV, llamado Novel Coronavirus-Infected Pneumonia (NCIP), se confirmó mediante lavado broncoalveolar, secuenciación del genoma completo, PCR y cultivo en pacientes hospitalizados en Wuhan, China. El análisis completo del genoma del virus lo enmarcó en el género betacoronavirus, que también incluye SARS-CoV, descubierto en humanos, murciélagos y otros animales salvajes.³¹

Con respecto a las características epidemiológicas y clínicas de los casos confirmados de 2019-nCoV en la ciudad de Wuhan, China, una cohorte retrospectiva de 41 pacientes demostró que el 66% (27 pacientes) tenía contacto directo con un gran mercado de mariscos y animales. La edad promedio fue de 49 años, con una prevalencia masculina. Se consideraron signos y síntomas importantes de 2019-nCoV: fiebre (98%), tos seca (76%), disnea (55%), mialgia o fatiga (44%) y linfopenia (63%).³²

En este contexto, las secreciones respiratorias se consideraron el principal medio de propagación del virus. El análisis de cultivo de células epiteliales de las vías respiratorias humanas, la microscopía electrónica y la secuenciación completa del genoma del cultivo sobrenadante se compartieron con la Organización Mundial de la Salud, con el objetivo de vigilar y detectar la infección de 2019-nCoV a nivel mundial y en China.¹¹

Cualquier persona, incluyendo el personal sanitario que no haya utilizado las medidas de protección adecuadas, contactos familiares, contactos en el lugar de trabajo o en cualquier otro entorno social, que haya tenido un contacto estrecho con un caso confirmado o en investigación mientras éste presentaba síntomas, deberá ser monitorizado durante los 14 días posteriores a la exposición para vigilar la posible aparición de síntomas respiratorios. Los contactos que desarrollen enfermedad respiratoria de cualquier gravedad dentro de los 14 días siguientes a la exposición, deberán ser investigados para infección por el coronavirus (MERS-CoV) y se manejarán como un contacto sintomático.³³

Los viriones de esta familia (Coronavirus) son envueltos y tienen una única molécula genómica de ARN, que se dispone de forma helicoidal para formar la cápside. Las infecciones por coronavirus se localizan en el tracto respiratorio superior dando síntomas de resfrío y, muy raras veces, ocasionando neumonía. Otro peligro que generan estas infecciones es el agravamiento de un cuadro respiratorio preexistente, como puede ser el asma. Los principales afectados son niños pequeños y lactantes. **2**

La ruta principal de transmisión de los coronavirus humanos es a través del tracto respiratorio, muy probablemente propagado por aerosoles y en gotas grandes (por ejemplo, estornudos). Cuando hay conjuntivitis, se lo ha detectado en las lágrimas. La infección con los coronavirus del resfriado común conduce a la pérdida de la acción ciliar (ciliostasis) y a cambios degenerativos que afectan los cilios de las células epiteliales del tracto respiratorio. La infección permanece localizada en el tracto respiratorio superior porque la temperatura óptima para el crecimiento viral es de 33 ° C a 35 ° C y puede conducirse al tracto respiratorio inferior. HCoV-OC43 generalmente se asocia con infecciones leves del tracto respiratorio superior, aunque se ha demostrado que tiene propiedades neuroinvasivas.³⁴

CONCLUSIONES

El día 11 de marzo, la OMS declaró la pandemia mundial. Los coronavirus son una familia de virus que causan infección en los seres humanos y en una variedad de animales, incluyendo aves y mamíferos como camellos, gatos y murciélagos. En el caso particular del virus del SARS, la infección ocasiona una neumonía atípica con los síntomas de la gripe clásica, acompañados de fiebre muy alta, dificultad para respirar y en algunos casos diarrea brotes epidémicos durante las épocas de invierno y primavera. La ruta principal de transmisión de los coronavirus humanos es a través del tracto respiratorio, muy probablemente propagado por aerosoles y en gotas grandes. Otros coronavirus afectan periódicamente a los humanos debido a la alta prevalencia de infecciones, la distribución generalizada del virus, la diversidad genética, la recombinación frecuente de coronavirus y el aumento de la interfaz humano-animal.

BIBLIOGRAFIA

1. Bosch Albert et al. Lo que los virólogos sabemos hasta hoy sobre el coronavirus SARS-CoV-2. (Citado 20 nov 2020) Disponible en: <https://theconversation.com/esto-e-s-lo-que-los-virologos-sabemos-hasta-hoy-sobre-el-coronavirus-sars-cov-2-137274>
2. Musto Alejandra, Iserte Javier... [et. al.] Manual de microbiología y parasitología /; coordinado por Alejandra Musto. - 2a ed. - Florencio Varela: Universidad Nacional Arturo Jauretche, 2013 (Citado 20 nov 2020). (Aprox 154p). Disponible en: <https://www.unaj.edu.ar/wp-content/uploads/2018/06/Manual-de-Microbiologia-y-Parasitologia-2013.pdf>.

3. Inicio de una nueva epidemia, SARS. The surprising impact of SARS. Time; May 05, 2003. (Citado 20 nov 2020) Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1018130X2003000200001.
4. ISARIC. International Severe Acute Respiratory and Emerging Infection Consortium (ISARIC). (Citado 20 nov 2020) Disponible en: <https://isaric.tghn.org/>
5. CONSISE. Consortium for the Standardization of Influenza Seroepidemiology (CONSISE). (Citado 20 nov 2020) Disponible en : <https://consise.tghn.org/>
6. Severe acute respiratory syndrome (SARS). Weekly Epidemiol Rec 2003 (Citado 20 nov 2020);78 – 81, (Aprox 3 p) Disponible en: <https://www.who.int/csr/sars/guidelines/en/>.
7. Centers for Disease Control and Prevention. Outbreak of severe acute respiratory syndrome-worldwide, 2003. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2003 (Citado 20 nov 2020);52:226- 228. (Aprox 2 p) Disponible en: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5212a1.htm>.
8. World Health Organization. Cumulative number of reported cases of severe acute respiratory syndrome (SARS) (Citado 20 nov 2020) .Disponible en: http://www.who.int/csr/sarscountry/2003_04_30/.
9. Centers for Disease Control and Prevention. CDC lab analysis suggests new coronavirus may cause SARS (Citado 20 nov 2020). Disponible en: <http://www.cdc.gov/od/oc/media/pressrel/r030324.htm>.
10. Wenzel RP, Hendley JO, Davies JA, Gwaltney JM Jr. Coronavirus infections in military recruits: three-year study with coronavirus strains OC43 and 229E. Am Rev Respir Dis 1974 (Citado 20 nov 2020);109: 621- 624. (Aprox 3 p). Disponible en: <https://europepmc.org/article/med/4365165>
11. Zhu N, Zhang D, Wang W, Xingwang Li, Yang B, Song J, et al. A novel Coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019 (Citado 20 nov 2020). N Eng J Med 2020; 1-7. (Aprox 6 p): 10.1056/NEJMoa2001017. Disponible en: <https://covid19.elsevierpure.com/sv/publications/a-novel-coronavirus-frompatients-with-pneumonia-in-china-2019>.
12. World Health Organization. Middle East Respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) summary and literature update - as 11 june 2014 (Citado 20 nov 2020). 2014 Jun 11. (Aprox 8 p) Disponible en: https://www.who.int/csr/disease/coronavirus_infections/MERSCoV_summary_update_20140611.pdf.

13. Ministry of Health. Arabia Saudi. Statistics Coronavirus (MERS-CoV). 2014 September 30. (Citado 20 nov 2020). Disponible en: <http://www.moh.gov.sa/en/CCC/pressreleases/pages/default>.
14. World Health Organization (WHO). Novel coronavirus infection in the United Kingdom. Geneva: WHO; 23 Sep 2012. (Citado 20 nov 2020). Disponible en: http://www.who.int/csr/don/2012_09_23/en/index.html
15. World Health Organization (WHO). Case definition for case finding severe respiratory disease associated with novel coronavirus. Geneva: WHO; 25 Sep 2012 (Citado 20 nov 2020). Disponible en http://www.who.int/csr/disease/coronavirus_infections/case_definition_25_09_2012/en/index.html
16. World Health Organization (WHO). Novel coronavirus update. Geneva: WHO; 26 Mar 2013 (Citado 20 nov 2020). Disponible en http://www.who.int/csr/don/2013_03_26/en/
17. World Health Organization (WHO). Revised interim case definition for reporting to WHO – novel coronavirus. Geneva: WHO; 19 Feb 2013 (Citado 20 nov 2020). Disponible en: http://www.who.int/csr/disease/coronavirus_infections/case_definition/en/index.html
18. ECDC: Rapid Risk Assessment. Severe respiratory disease associated with Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV). 16th update, 05 June 2015, y 17th update, 11 June 2015 (Citado 20 nov 2020). Disponible en: <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/middle-east-respiratory-syndromecoronavirus-rapid-risk-assessment-11-June-2015.pdf>
19. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Procedimiento para Profesionales Sanitarios: actuación frente a casos de infección por nuevo coronavirus MERS-Cov 06.11.2014 (Citado 20 nov 2020). Disponible en: http://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/docs/MERS_CoV_Web.pdf
20. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Procedimiento para Profesionales Sanitarios: actuación frente a casos de infección por nuevo coronavirus MERS-Cov 11.02.2015 (Citado 20 nov 2020). Disponible en: http://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/docs/ProcedimientoBIS-MERS-CoV_10_03_2015.pdf.
21. Wuhan seafood market pneumonia virus isolate Wuhan-Hu-1, complete genome. 23 de enero de 2020 (Citado 20 nov 2020). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/MN908947.3>

22. Novel Coronavirus (2019-nCoV) situation reports [Internet]. (Citado 20 nov 2020). Disponible en: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>
23. Paules CI, Marston HD, Fauci AS. Coronavirus Infections—More Than Just the Common Cold. JAMA [Internet]. 23 de enero de 2020 (Citado 20 nov 2020); Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2759815>
24. World Health Organization. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) [Internet]. 2020 (Citado 20 nov 2020). Disponible en: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf>
25. Cyranoski D. Mystery deepens over animal source of coronavirus. Nature. Marzo de 2020;579(7797):18- 19. (Aprox 1 p). Disponible en: <https://europepmc.org/article/med/32127703>
26. Lam TT-Y, Shum MH-H, Zhu H-C, Tong Y-G, Ni X-B, Liao Y-S, et al. Identifying SARS-CoV-2 related coronaviruses in Malayan pangolins. Nature [Internet]. 26 de marzo de 2020 (Citado 20 nov 2020);1-6. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41586-020-2169-0>
27. Saif LJ. Animal coronavirus: lessons for SARS [Internet]. National Academies Press (US); 2004 (Citado 20 nov 2020). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK92442/>
28. Alhazzani W, Moller MH, Arabi YM, Loeb M, Gong MN, Fan E, et al. Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Intensive Care Med. 2020 (Citado 20 nov 2020) Mar;doi: 10.1007/s00134-020-06022-5. Disponible en: <https://www.mcmasteroptimalaging.org/full-article/plus/surviving-sepsis-campaign-guidelines-management-critically-ill-adults-91190>.
29. Update: outbreak of severe acute respiratory syndrome –worldwide, 2003. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2003;52: 241- 248. (Aprox 7 p) Disponible en: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5212a1.htm>.
30. Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. Nat Rev Microbiol 2019 (Citado 20 nov 2020); 17: 181- 192. doi: 10.1038/s41579-018-0118-9. (Aprox 11 p). Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2020.00811/full>.
31. Tan WJ, Zhao X, Ma XJ. A novel coronavirus genome identified in a cluster of pneumonia cases: Wuhan, China 2019-2020.(Citado 17 nov 2020)China CDC

- Weekly 2020;2:61- 62. doi: 10.1056/NEJMoa2001017. (Aprox 1 p). Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=93281>.
32. 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;pii:S0140-6736(20)30183-5. doi: 2020 02 15; 395 (Citado 17 Nov 2020) (10223): 497-506.(Aprox 9 p) Disponible en:https://www.unboundmedicine.com/medline/citation/31986264/Clinical_features_of_patients_infected_with_2019_novel_coronavirus_in_Wuhan_China_.
33. Infección por Coronavirus (mers-cov) Protocolo para la vigilancia en la comunitat valenciana. 12 de noviembre de 2013(Citado 20 nov 2020).Disponible en:<http://chguv.san.gva.es/documents/10184/189524/Coronavirus.pdf/b04ec04f-e070-4432-9dec-3e7d903d2641>
34. Luis Sarmiento Jorge. Los Coronavirus. 29 February 2020 (Citado 20 nov 2020). Disponible en:: <https://www.researchgate.net/publication/339585886>