

RESPUESTA INMUNE Y DIAGNOSTICO EN LABORATORIO DEL CORONAVIRUS

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), las enfermedades virales continúan surgiendo y representan un problema grave para la salud pública. En los últimos veinte años, se han registrado varias epidemias virales como el coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV) en 2002 a 2003, la gripe H1N1 en 2009. Más recientemente, el coronavirus del síndrome respiratorio del Medio Oriente (MERS-CoV) se identificó por primera vez en Arabia Saudita en 2012. (1)

Un coronavirus previamente desconocido, denominado SARS CoV-2, fue descubierto en diciembre de 2019 en Wuhan, provincia de Hubei, China, y fue rápidamente aislado y secuenciado en enero 2020 (Zhou et al., 2020)

Todos los casos de infección y epidemias recientes muestran que los coronavirus imponen una amenaza continua para los seres humanos y la economía a medida que emergen inesperadamente, se propagan fácilmente y tienen consecuencias catastróficas.

Características de los Coronavirus

Los virus de la familia Coronaviridae tienen un tamaño de 118-136 nm y suelen observarse formas filamentosas de 9 a 13 nm de diámetro. La estructura de la partícula viral consiste en una nucleocápside formada por el genoma viral al que se encuentran unidas múltiples copias de la proteína N o proteína de nucleocápside (Fig. 1). La nucleocápside adopta una estructura helicoidal y presenta forma de ovillo rodeado de la envoltura en la que se insertan las proteínas virales: S, E y M.

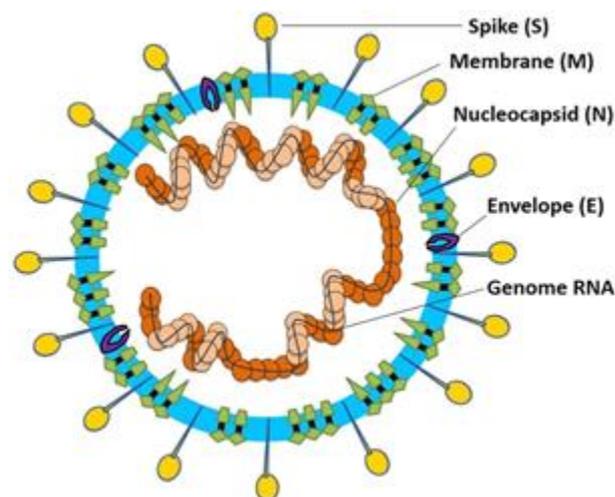


Figura 1: Imagen tomada de <https://doi.org/10.1002/jmv.25685>

La subfamilia de coronavirus se divide genotípica y serológicamente en cuatro géneros, los coronavirus α , β , γ , δ . El β -coronavirus puede clasificarse además en cuatro linajes virales, a saber, el linaje A B, C, D. Hay casi 30 CoV reconocidos que infectan a humanos, mamíferos, aves y otros animales.

Las infecciones humanas por CoV son causadas por α y β -CoV, y del 30% al 60% de la población china es positiva para los anticuerpos anti-CoV

PATOGENESIS

La mayoría de los coronavirus se propagan a los hospedadores susceptibles por vías respiratoria o fecal-oral, la replicación ocurre primero en las células epiteliales. El SARS-CoV-2, se une con gran afinidad a la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), que es utilizada como receptor de entrada para invadir las células. Este mecanismo permite explicar la eficiente propagación viral en los humanos. La proteína ACE2 se presenta en abundancia en células epiteliales alveolares pulmonares y también en enterocitos del intestino delgado, lo que puede ayudar a comprender mejor las rutas de infección y manifestaciones de la enfermedad (Guo, et al, 2020).

SINTOMAS

Los síntomas de la infección por COVID-19 aparecen después de un período de incubación de aproximadamente 5,2 días [2]. El período desde el inicio de los síntomas de COVID-19 hasta la muerte osciló entre 6 y 41 días con una mediana de 14 días [3]. Este período depende de la edad del paciente y del estado del sistema inmunitario del paciente. Fue más corto entre los pacientes > 70 años en comparación con los menores de 70 años [3]. Los síntomas más comunes al inicio de la enfermedad COVID-19 son fiebre, tos y fatiga, mientras que otros síntomas incluyen producción de esputo, dolor de cabeza, hemoptisis, diarrea, disnea, anosmia y linfopenia [4 , 5)

LA RESPUESTA INMUNE

La respuesta inmune innata y la respuesta inmune adaptativa cumplen una función primordial durante la infección por Coronavirus (CoV). En primera instancia los macrófagos presentan los antígenos de CoV a las células T. Este proceso conduce a la activación y diferenciación de las células T, incluida la producción de citocinas asociadas con los diferentes subconjuntos de células T (ejm. Th17), seguido de una liberación masiva de citocinas para la amplificación de la respuesta inmune. La producción continua de estos mediadores debido a la persistencia viral tiene un efecto negativo en NK y la activación de las células T CD8. Sin embargo, las células T CD8 producen mediadores muy efectivos para eliminar el CoV.

En segunda instancia se produce la unión de CoV a DPP4R (receptor dipeptidil peptidasa-4 ó CD26) en la célula huésped a través de la proteína S y esto conduce a la aparición de ARN genómico en el citoplasma. Se puede generar parcialmente una respuesta inmune al dsRNA durante la replicación de CoV, se activan cascadas de vías de señalización (IRF y activación de NF- κ B , respectivamente) se activan para producir IFN tipo I y citocinas proinflamatorias. La producción de IFN tipo I es importante para mejorar la liberación de proteínas antivirales para la protección de las células no infectadas.

En ocasiones, las proteínas accesorias de CoV pueden interferir con la señalización de TLR-3 y unirse al dsRNA de CoV durante la replicación para evitar la activación de TLR-3 y evadir la respuesta inmune. TLR-4 podría reconocer la proteína S y conducir a la activación de citocinas proinflamatorias a través de la vía de señalización dependiente de MyD88. Las interacciones entre células y virus conducen a una fuerte producción de mediadores inmunes. La secreción de grandes cantidades de quimiocinas y citocinas (IL-1, IL-6, IL-8, IL-21, TNF- β y MCP-1) se promueve en las células infectadas en respuesta a la infección por CoV. Estas quimiocinas y citocinas, a su vez, reclutan linfocitos y leucocitos para el sitio de la infección.

La unión de CoV al receptor Toll Like (TLR) provoca la liberación de pro-IL-1 β que es escindida por la caspasa-1, seguido de la activación del inflammasoma y la producción de IL-1 β que es un mediador de la inflamación pulmonar, fiebre y fibrosis. Se ha demostrado que la supresión de los miembros proinflamatorios de la familia IL-1 e IL-6 tiene un efecto terapéutico en muchas enfermedades inflamatorias, incluidas las infecciones virales. Estas terapias biológicas están indicadas actualmente en el tratamiento de ciertas enfermedades reumáticas como la artritis reumatoide (tocilizumab y sarilumab). Esto NO significa que se puedan utilizar para la prevención de la enfermedad ni para pacientes con cuadros no severos. Sólo se están ensayando en pacientes que cumplan criterios de gravedad (pacientes críticos).

La citocina IL-37 tiene la capacidad de suprimir la respuesta inmune innata y adquirida y también tiene la capacidad de inhibir la inflamación al actuar sobre el receptor de IL-18 α . IL-37 realiza su actividad inmunosupresora actuando sobre mTOR e incrementando la adenosina monofosfato (AMP) quinasa. (7)

La supresión de IL-1 β por IL-37 en estado inflamatorio inducido por coronavirus-19 puede tener un nuevo efecto terapéutico previamente desconocido. Otra citocina inhibitoria es la IL-38, la citocina más nueva de los miembros de la familia IL-1, producida por varias células inmunes, incluidas las células B y los macrófagos. IL-38 es también una citocina supresora que inhibe IL-1 β y otros miembros de la familia de IL proinflamatorios. IL-38 es una potencial citocina terapéutica que inhibe la inflamación en infecciones virales, incluida la causada por coronavirus-19, proporcionando una nueva estrategia relevante. (8)

Actualmente existen otras alternativas de utilización de inmunomoduladores como la IL-37 e IL-38, que ejercen potentes efectos antiinflamatorios y bloqueantes de estas respuestas hiperinflamatorias que pueden llegar a ser mortales. Sin embargo, estas dos últimas actualmente se barajan más como una hipótesis y una posibilidad de ensayarlas que como una alternativa disponible en este momento. No se descarta que en breve se puede empezar algún ensayo con alguna de estas dos moléculas. (8)

En el caso del COVID19, los anticuerpos pueden aparecer entre 5 y 7 días después del inicio del cuadro clínico, antes de la resolución del mismo. Esto se ha comprobado para pacientes que desarrollan cuadros leves-moderados. Se piensa que a más tarde aparezcan estos anticuerpos, el cuadro evolucionará no favorablemente.

SÍNDROME HIPERINFLAMATORIO - LINFOHISTIOCITOSIS HEMOFAGOCÍTICA SECUNDARIA (SHLH)

El tratamiento actual de COVID-19 es de apoyo, la causa de la mortalidad es la insuficiencia respiratoria, el síndrome hiperinflamatorio es poco reconocido, se caracteriza por una hipercitoquinemia fulminante y mortal con insuficiencia multiorgánica. Las características cardinales de sHLH incluyen fiebre constante, citopenias e hiperferritinemia; La afectación pulmonar (incluido el SDRA) ocurre en aproximadamente el 50% de los pacientes.

Los corticosteroides no se recomiendan de manera rutinaria y pueden exacerbar la lesión pulmonar asociada a COVID-19. Sin embargo, en la hiperinflamación, es probable que la inmunosupresión sea beneficiosa.

Estudios muestran que hay predictores de mortalidad por hiperinflamación, adjuntamos el HScore

Tabla 1: HScore Para HLH Secundaria Por Parámetro Clínico

| | Número de puntos |
|---|------------------|
| Temperatura | |
| <38.4 ° C | 00 |
| 38.4–39.4 ° C | 33 |
| > 39.4 ° C | 49 |
| Organomegalia | |
| Ninguna | 00 |
| Hepatomegalia o esplenomegalia | 23 |
| Hepatomegalia y esplenomegalia | 38 |
| Número de citopenias * | |
| Un linaje | 00 |
| Dos linajes | 24 |
| Tres linajes | 34 |
| Triglicéridos (mmol / L) | |
| <1.5 mmol / L | 00 |
| 1.5–4.0 mmol / L | 44 |
| > 4.0 mmol / L | 64 |
| Fibrinógeno (g / L) | |
| > 2.5 g / L | 00 |
| ≤2.5 g / L | 30 |
| Ferritina ng / ml | |
| <2000 ng / ml | 00 |
| 2000–6000 ng / ml | 35 |
| > 6000 ng / ml | 50 |
| Aspartato aminotransferasa sérica | |
| <30 UI / L | 00 |
| ≥30 UI / L | 19 |
| Hemofagocitosis en aspirado de médula ósea | |
| No | 00 |
| Si | 35 |
| Inmunosupresión conocida † | |
| No | 00 |
| Si | 18 |

Fardet L, Galicier L, Lambotte O, et al Arthritis Rheumatol. 2014; 66 : 2613-2620

El HScore genera una probabilidad de la presencia de HLH secundario. Los puntajes HS superiores a 169 son 93% sensibles y 86% específicos para HLH. Tenga en cuenta que la hemofagocitosis de la médula ósea no es obligatoria para el diagnóstico de HLH. Los puntajes HScore se pueden calcular usando una calculadora HScore en línea. HLH = linfocitosis hemofagocítica.

* Definido como una concentración de hemoglobina de 9.2 g / dL o menos (≤5.71 mmol / L), un recuento de glóbulos blancos de 5000 glóbulos blancos por mm³ o menos, o un recuento de plaquetas de 110 000 plaquetas por mm³ o menos, o todos estos criterios combinados.

† VIH positivo o que recibe terapia inmunosupresora a largo plazo (es decir, glucocorticoides, ciclosporina, azatioprina).

DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

Recolección y envío de muestras

La Organización Mundial de la Salud ha determinado una serie de normas que se deben cumplir para el análisis de muestras a los pacientes que se ajustan a la definición de caso sospechoso (<https://www.who.int/publications-detail/laboratory-testing-for-2019-novelcoronavirus-in-suspected-human-cases-20200117>).

Es prioritario recoger y analizar rápidamente muestras apropiadas de los casos sospechosos, tarea que debe realizarse bajo la dirección de un experto de laboratorio. Para tal fin, se debe asegurar que existan procedimientos operativos normalizados y que se disponga del personal adecuado y debidamente capacitado para la recolección, conservación, embalaje/envasado y transporte de las muestras.

Muestras

1. De elección: Muestras respiratorias (hisopado nasofaríngeo y orofaríngeo en pacientes ambulatorios, y esputo (en su caso) y/o aspirado endotraqueal o lavado broncoalveolar en pacientes con enfermedades respiratorias más graves)
2. Para ensayos complementarios Suero para pruebas serológicas, muestras obtenidas en la fase aguda y la convalecencia

La siguiente tabla 2 detalla los tipos de muestra incluyendo características importantes a tener en cuenta para la conservación y el transporte:

Tabla 2. Toma de Muestra y Almacenamiento de Muestras

| Tipo de muestra | Materiales para toma de muestra | Transporte | Conservación | Observaciones |
|--|--|------------|-------------------------------------|--|
| Hisopado nasofaríngeo y orofaríngeo | Torundas floculadas de dacrón o poliéster* | 4 °C | ≤5 días: 4 °C >5 días: -70 °C | Los hisopados nasofaríngeos y orofaríngeos deben conservarse en el mismo tubo para aumentar la carga vírica. Los hisopos a utilizar deben ser de torunda de nylon, dacrón o viscosa con manguito plástico. Los mismos se deberán sumergir en 2 ml de medio de transporte para virus o en su defecto 2 ml de solución salina de uso parenteral. Deberán ser contenidos en un tubo plástico, estéril, con tapa a rosca y hermético |
| Lavado broncoalveolar (BAL) | recipiente estéril* | 4 °C | ≤48 horas: 4 °C >48 horas: -70°C | Deberá ser contenido en un tubo plástico, estéril, con tapa a rosca y hermético. |
| Aspirado (endo) traqueal, aspirado nasofaríngeo o lavado nasal | recipiente estéril * | 4 °C | ≤48 horas: 4 °C >48 horas: -70°C | Deberá ser contenido en un tubo plástico, estéril, con tapa a rosca y hermético. |
| Esputo | recipiente estéril | 4 °C | ≤48 horas: 4 °C >48 horas: -70°C | Debe cerciorarse de que la muestra provenga de las vías respiratorias bajas. Deberá ser contenido en un tubo plástico, estéril, con tapa a rosca y hermético. |

| | | | | |
|---|--|------|-------------------------------------|--|
| Tejidos de biopsia o autopsia, en particular pulmonares | recipiente estéril con medio salino | 4 °C | ≤24 horas: 4 °C >24 horas: -70°C | |
| Suero | Tubos separadores de suero (en adultos: obtenga 3-5 ml de sangre entera) | 4 °C | ≤5 días: 4 °C >5 días: -70 °C | Se debe obtener muestras pareadas: • fase aguda – primera semana de enfermedad • convalecencia – 2 a 3 semanas después |
| Sangre entera | tubo de recogida | 4 °C | ≤5 días: 4 °C >5 días: -70 °C | Para detectar antígenos, en especial durante la primera semana de enfermedad |
| Orina | recipiente para orina | 4 °C | ≤5 días: 4 °C >5 días: -70 °C | |

*Al transportar las muestras para la detección viral, utilice MTV (medios de transporte de virus) que contengan suplementos antifúngicos y antibióticos.

Toma de Muestra y almacenamiento de muestras adaptado de protocolo para investigar la influenza no estacional OMS: 2018. https://www.who.int/influenza/resources/publications/outbreak_investigation_protocol/en/

Diagnóstico COVID-19

El diagnóstico de la infección por SARS-CoV-2, se basa en la detección de genoma viral a través de técnicas de biología molecular como es la reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real o RT-qPCR. Esta técnica se utiliza sobre muestras denominadas de elección (de secreciones de las vías aéreas superiores e inferiores como son los hisopados naso y orofaríngeos, el esputo y el lavado bronco-alveolar), tomados en personas que cumplen con el criterio de caso sospechoso según la definición del Ministerio de Salud.

La Organización Mundial de la Salud ha publicado varios protocolos RT-PCR para la detección de ARN del SARS-CoV-2 en <https://www.who.int/emergencias/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/laboratory-guidance> (Consultado el 15 de marzo de 2020).

Mencionamos Tres protocolos

- **Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de EE. UU.** Desarrollaron un Panel de diagnóstico RT-PCR para la detección universal de los betacoronavirus similares al SARS y la detección específica del SARS-CoV-2(14). Tres reacciones separadas de RT-PCR se dirigen al gen N. Un conjunto de cebador / sonda detecta todos los betacoronavirus, mientras que dos conjuntos son específicos para SARS-CoV-2. Los 3 ensayos deben ser positivos para informar presuntamente positivo para SARS-CoV-2. Los tipos de muestra incluyeron muestras de las vías respiratorias superiores e inferiores (como hisopos nasofaríngeos u orofaríngeos, esputo, aspirados del tracto respiratorio inferior, lavado broncoalveolar y lavado / aspiración nasofaríngea o aspirado nasal)

- El algoritmo **Charité (Berlín, Alemania)** comienza con dos ensayos de RT-PCR que detectan los genes E y RdRp del *sarbecovirus* subgénero (SARS-CoV, SARS-CoV-2 y betacoronavirus asociados a murciélagos). Ambos ensayos deben ser positivos para avanzar al siguiente paso en el algoritmo de prueba. El segundo paso consiste en una RT-PCR específica de SARS-CoV-2 dirigida a RdRp
- El protocolo de la **Facultad de Medicina Li Ka Shing de la Universidad de Hong Kong** utiliza dos ensayos (ensayo de detección de genes N seguido del ensayo Orf1b para confirmación) para detectar el *sarbecovirus* subgénero

Varios ensayos que detectan el COVID-19 han sido y están actualmente en desarrollo, tanto *internamente* como comercialmente. Algunos ensayos pueden detectar solo el virus nuevo y algunos también pueden detectar otras cepas (p. Ej., SARS-CoV) que son genéticamente similares.

Ensayos moleculares desarrollados internamente

Algunos grupos compartieron sus protocolos a los que se puede acceder a continuación (tabla de resumen y enlace a los protocolos). En algunos casos, los grupos estarán dispuestos a enviar reactivos o mezclas de reactivos preparados en sus laboratorios, con o sin tarifas asociadas. Se recomienda contactar al desarrollador si necesita más ayuda. La lista no es exhaustiva y se actualiza regularmente.

Tabla 3. Resumen de protocolos disponibles

| País | Instituto | Objetivos genéticos |
|------------------|---|---|
| China | China CDC | ORF1ab y N |
| Alemania | Charité | RdRP, E, N |
| RAE de Hong Kong | HKU | ORF1b-nsp14, N |
| Japón | Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas, Departamento de Virología III | Pancorona y múltiples objetivos, proteína Spike |
| Tailandia | Instituto Nacional de Salud | Norte |
| NOSOTROS | CDC de EE. UU. | Tres objetivos en el gen N |
| Francia | Institut Pasteur, Paris | Dos objetivos en RdRP |

<https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/laboratory-guidance>

El detalle de cada metodología, incluyendo los protocolos y secuencias de los iniciadores se encuentra en los siguientes links:

[China CDC Primers and probes for detection 2019-nCoV \(24 January 2020\)](#)

[Diagnostic detection of Wuhan coronavirus 2019 by real-time RT-PCR – Charité, Berlin Germany \(17 January 2020\)](#)

[Detection of 2019 novel coronavirus \(2019-nCoV\) in suspected human cases by RT-PCR – Hong Kong University \(23 January 2020\)](#)

[PCR and sequencing protocol for 2019-nCoV - Department of Medical Sciences, Ministry of Public Health, Thailand \(Updated 28 January 2020\)](#)

[PCR and sequencing protocols for 2019-nCoV- National Institute of Infectious Diseases Japan \(24 January 2020\)](#)

[US CDC Real-Time RT-PCR Panel for Detection 2019-Novel Coronavirus \(28 January 2020\)](#)

[US CDC panel primer and probes– U.S. CDC, USA \(28 January 2020\)](#)

[Real-time RT-PCR assays for the detection of SARS-CoV-2 Institut Pasteur, Paris \(2 March 2020\)](#)

Extracto de OMS <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/laboratory-guidance>

Pruebas rápidas de antígeno. Las pruebas rápidas de antígeno teóricamente proporcionarían la ventaja de un tiempo rápido para obtener resultados y una detección de bajo costo de HCoV, pero es probable que sufran de baja sensibilidad según la experiencia con este método para los virus de influenza (gripe) (9) (Tabla 2).

Al momento hay información de un ensayo inmunocromatográfico de fluorescencia que es un método preciso, rápido, temprano y simple para detectar la proteína nucleocápside del SARS-CoV-2 en un hisopo nasofaríngeo para el diagnóstico de COVID-19 (Diao et al. *Consultado el 15 de marzo de 2020*).

El momento de la recolección de muestras, cuando los títulos virales son más altos, puede mejorar la sensibilidad diagnóstica de las pruebas rápidas de antígeno para HCoV (10).

Serología. Los ensayos serológicos no se usan de manera rutinaria para el diagnóstico de infecciones por HCoV (11 ,12) (Tabla 4). Son importantes para comprender la epidemiología de los HCoV emergentes, incluida la carga y el papel de las infecciones asintomáticas.

Pacientes afectados pueden no dar positivo para el ARN viral, particularmente en la fase temprana de la enfermedad, pero se puede demostrar retrospectivamente que han desarrollado una respuesta inmune. Los ensayos serológicos se pueden utilizar como una herramienta de diagnóstico complementaria.

Se recomienda utilizar la serología para facilitar el diagnóstico de infecciones por SARS-CoV-2 cuando una muestra de NPS se recolectó de manera inapropiada y los ensayos moleculares se realizaron de manera insatisfactoria (13).

Tabla 4. Técnicas de laboratorio para la detección de Coronavirus.

| Método | Características | Tiempo de prueba | Solicitud |
|---------------------------------------|---|-------------------------|---|
| Antígeno EIA | Sensibilidad rápida y deficiente, algunos no tienen CLIA | <30 min | Diagnóstico (detección) |
| Antígeno IFA | Buena sensibilidad y especificidad, interpretación subjetiva. | 1 a 4 h | Diagnóstico (detección) |
| Inmuno cromatografía de fluorescencia | Buena sensibilidad y especificidad | En estudio | En estudio |
| Cultivo de células | Estándar de oro, cultura pura para mayor investigación y desarrollo, consume mucho tiempo | 1 a 7 días | Diagnóstico (detección, diferenciación, tipificación y caracterización) e investigación |
| Serología | Retrospectiva, reacción cruzada | 2 a 8 h | Confirmación de infección, epidemiología e investigación, evaluación de vacunas. |
| NAAT, monoplex, pan-HCoV | Alta sensibilidad con cobertura universal de todas las especies de HCoV | 1 a 8 h | Diagnóstico (detección), descubrimiento e investigación. |
| NAAT, monoplex, específico-HCoV | Alta sensibilidad y especificidad para especies especiales, cuantificación potencial | 1 a 8 h | Diagnóstico (detección, diferenciación y mecanografía limitada) e investigación |
| NAAT, multiplex | Alta sensibilidad y especificidad, que cubre otros patógenos, FilmArray RP EZ no se aplica a CLIA | 1 a 8 horas | Diagnóstico (detección, diferenciación y mecanografía limitada) e investigación |
| NAAT, POCT | Rápido y seguro, buena sensibilidad y especificidad, algunos están exentos de CLIA | 15-30 min | Diagnóstico (detección y diferenciación limitada) e investigación. |

Abreviaturas: EIA, inmunoensayo enzimático; IFA, ensayo inmunofluorescente; NAAT, prueba de amplificación de ácido nucleico; HCoV, Coronavirus humano; CLIA, Ley de mejora del laboratorio clínico.

Michael J. Loeffelholz y Yi-Wei Tang <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1745095>

**DINAMICA DE CONTAGIO Y RESPUESTA INMUNOLOGICA
SEGÚN GRAVEDAD DE LA ENFERMEDAD**

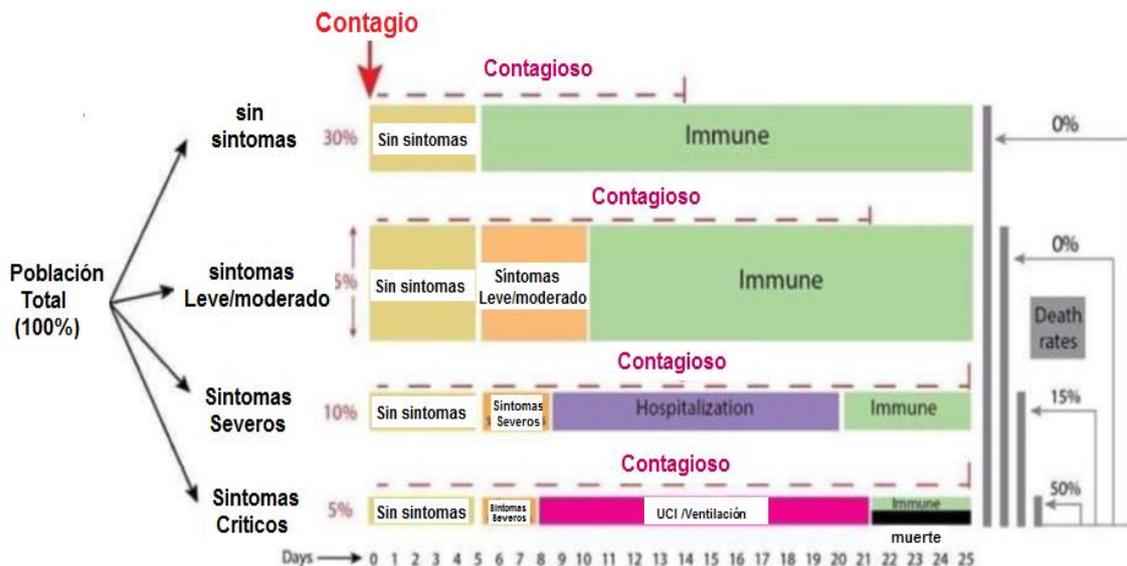
La infección por SARS-CoV-2 se puede dividir aproximadamente en cuatro etapas: etapa I, un período de incubación asintomático con o sin virus detectable; etapa II, período sintomático no grave con presencia de virus; Etapa III, etapa sintomática respiratoria grave con alta carga viral; Etapa IV ,etapa sintomática respiratoria grave con alta carga viral y necesidad de uso de ventilación mecánica. (Figura 2)

Desde el punto de vista de la prevención, los individuos en la etapa I, los portadores sigilosos, son los menos manejables porque, propagan el virus sin saberlo.

Alrededor del 15% de los casos confirmados progresan a la fase grave, aunque existe una mayor probabilidad de que los pacientes mayores de 65 años progresen a la fase grave .Una de las mayores preguntas sin respuesta es por qué algunos desarrollan una enfermedad grave, mientras que otros no.

El conocimiento de la respuesta inmunitaria todavía al momento no puede explicar el amplio espectro en la presentación de la enfermedad.

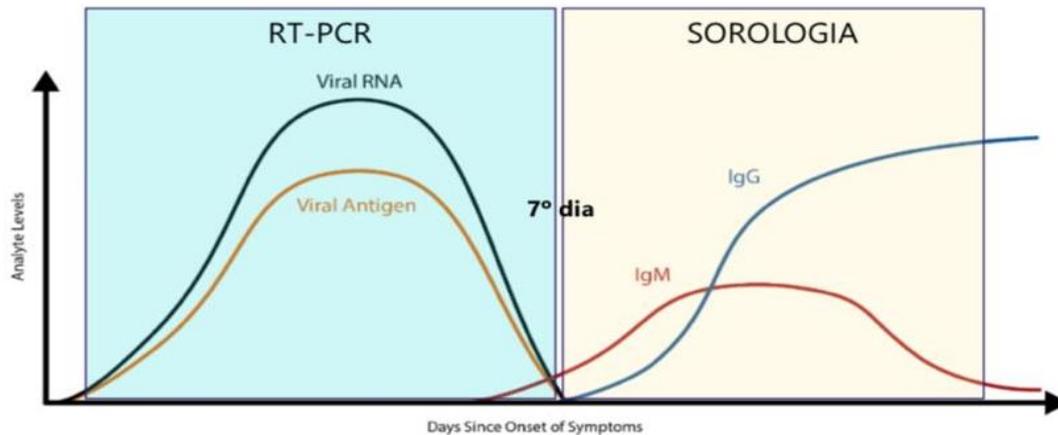
Figura 2 Respuesta inmunológica según gravedad de la enfermedad



Referencias

1. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application Lauer SA et al. Ann Intern Med.2020 Mar10
2. Impact of non-pharmaceutical interventions (NPIs) to reduce COVID-19 mortality and healthcare demand. Neil M Ferguson et al Imperial College COVID-19 Response Team.16
3. Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19. Yang Liu et al. The Lancet, March 19,2020

Figura 3 Detección molecular y serológica de COVID-19



la carga viral, en promedio Puede ser detectada por metodología molecular entre el día 0 y el día 12 de síntomas. Los casos de detección prolongada han sido observados, especialmente en circunstancias de mayor gravedad. Hay limitaciones y variantes de sensibilidad de la prueba en las diferentes muestras respiratorias, condiciones pre-analíticas y tiempo de enfermedad.

Los anticuerpos pueden ser detectados Con mejor sensibilidad a partir del 7 (séptimo) día de síntomas, a depender del método utilizado. Existen limitaciones y variantes de sensibilidad de la prueba según el tiempo de enfermedad.(figura 3)

REFERENCIAS

1. Marco Cascella; Michael Rajnik; et al.
Features, Evaluation and Treatment Coronavirus (COVID-19)
Stat Pearls Publishing; 2020-. 2020 Mar 20.
2. Q. Li , X. Guan , P. Wu , et al.
Dinámica de transmisión temprana en wuhan, China, de una nueva neumonía infectada por coronavirus
N. Engl. J. Med. (2020) , 10.1056 / NEJMoa2001316
3. Wang, J. Tang, F. Wei et al
Updated understanding of the outbreak of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in Wuhan, China
J. Med. Virol, 92 (4) (2020) , págs. 441 - 447 , 10.1002 / jmv.25689
4. LL Ren , YM Wang , ZQ Wu , ZC Xiang , L. Guo , T. Xu , et al.
Identification of a novel coronavirus causing severe pneumonia in human
Med J chino (2020) , [10.1097 / CM9.0000000000000722](https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000000722)
5. C. Huang , Y. Wang, X. Li , et al.
Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China.
Lancet, 395 (10223) (2020) , págs. 497 - 506 , [10.1016 / S0140-6736 \(20\) 30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
6. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, et al.
Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome
Lancet. 2020. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30076-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30076-X)
7. Geng Li , Yaohua Fan, Yanni Lai, et al.
Coronavirus infections and immune responses
J Med Virol. 2020;92:424–432.
8. Conti P, Ronconi G, Caraffa A, Gallenga C, et al
Induction of pro-inflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) and lung inflammation by Coronavirus-19.
J Biol Regul Homeost Agents. 2020 Mar 14;34(2). doi: 10.23812/CONTI-E.
9. Chen Y , Chan KH , Hong C y col.
Laboratory diagnosis of emerging human coronavirus infections – the state of the art.
J Infect . 2016 ; 73 (1): 82 - 84 . doi: 10.1016 / j.jinf.2016.1004.1014 .
10. Bruning AHL , Aatola H , Toivola H , et al.
Rapid detection and monitoring of human coronavirus infections..
Virol J, 16(1):69, 26 May 2019 doi: 10.1016 / j.nmni.2018.1004.1007.
11. Chan CM , Tse H , Wong SS , et al.
Examination of the seroprevalence of the HKU1 coronavirus infection with a protein S-based ELISA and neutralization assay against the viral peak pseudotyped virus.
J Clin Virol . 2009 ; 45 (1): 54 - 60 . doi: 10.1016 / j.jcv.2009.1002.1011 .

12. Shao X , Guo X , Esper F , Weibel C , Kahn JS.
Seroepidemiology of group I human coronaviruses in children
J Clin Virol . 2007 ; 40 (3): 207 - 213 . doi: 210.1016 / j.jcv.2007.1008.1007.
13. Zhang W , Du RH , Li B y col.
Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: implication of multiple shedding routes.
Emerg Microbios Infect . 2020; 9 (1): 386-389.
doi: 310.1080 / 22221751.22222020.21729071.
14. Holshue ML , DeBolt C , Lindquist S , et al.
First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States.
N Engl J Med . 2020; 31 (10).