

## 2019-n-Coronavirus: agente causal de una enfermedad emergente

González Ayala Silvia E.

*El terror a lo desconocido rara vez se muestra mejor que en la respuesta de una población ante la aparición de una epidemia, particularmente cuando la epidemia ataca sin causa aparente.* Kass EH. Legionnaires' disease. N Engl J Med 1977; 297: 1229–30

### Introducción

La Organización Mundial de la Salud (OMS) publicó en el año 2018 la lista Azul de enfermedades con riesgo epidémico y en un contexto de emergencia en la salud pública. El objetivo es que éstas se consideraran en las prioridades de investigación y desarrollo. Incluyó una enfermedad X con el concepto de una patología desconocida que emergería. El listado cita: fiebre hemorrágica Crimea-Congo, Ébola, enfermedad de Marburgo, fiebre de Lassa, síndrome respiratorio por Coronavirus del Oriente medio (MERS-CoV), síndrome agudo respiratorio grave (SARS), enfermedades por virus Nipah y Henipaviral, fiebre del Valle del Rift y Zika<sup>1</sup>.

En diciembre 2019, se identifican casos de síndrome agudo respiratorio grave en la ciudad de Wuhan, provincia de Hubei, China (inicialmente después de haber visitado el Mercado de Productos del Mar) causados por un nuevo Coronavirus (2019-nCoV).

### Etiología

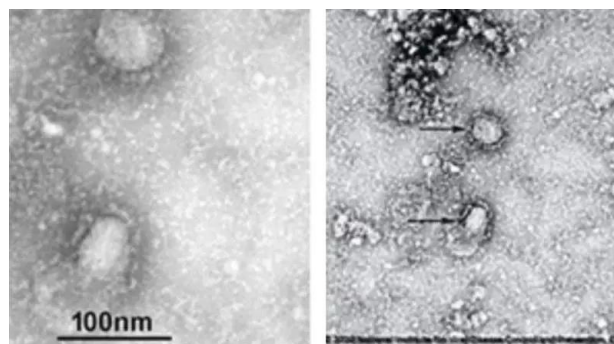
El 2019-nCoV o Wuhan novel Coronavirus (WN-Cov) como se lo denomina transitoriamente, es un betacoronavirus que forma un nuevo clado del subgénero Sarbecovirus, subfamilia Orthocoronavirinae, familia Coronaviridae, orden Nidovirales<sup>2, 3</sup>.

Está relacionado filogenéticamente con el clado SARS-CoV. Es un 80% similar al Coronavirus Urbani (SARS-CoV) según el Centro Nacional de Datos Genómicos de China. Éste último causó la epidemia de SARS en los años 2002 - 2003 afectando a 8.096 personas de las cuales murieron 774<sup>4</sup>.

La fuente de infección es todavía desconocida y podría estar activa<sup>5</sup>.

En la Figura 1 se muestra la microfotografía electrónica del nCoV.

Figura 1. Microfotografía electrónica de 2019-nCoV<sup>6</sup>



Es la tercera vez y en cada una de las últimas décadas que un Coronavirus zoonótico causa enfermedad en el hombre (SARS-CoV, 2002; MERS-CoV, 2012 y 2019-nCoV)<sup>7</sup>.

## Situación actual

### Global

Un agrupamiento de casos de neumonía de origen desconocido fue notificado el 30 diciembre 2019 a la Comisión Nacional de Salud de China. El 07 enero se identificó el nCoV como agente causal. El 24 de enero ya se habían notificado casos en otras provincias, municipios y en Hong Kong<sup>8</sup>.

Desde el 31 diciembre al 30 enero 2020, fueron confirmados por técnicas de laboratorio 7.824 casos, incluyendo 16 miembros del equipo de salud. Fallecieron 170 pacientes<sup>9</sup>. Los decesos se produjeron en China.

Se encuentran en cuarentena 4.928 de los 5.897 contactos identificados, al 26 enero 2020<sup>10</sup>.

La transmisión interhumana ha sido identificada. La tasa de ataque sería elevada, 83%<sup>11</sup>. Del aeropuerto de Wuhan partían alrededor de 30.000 pasajeros por día hasta su cierre a partir del 23 enero 2020. En esa fecha entraron en vigencia las restricciones de viaje por todos los medios de transporte, extendidos también a otras ciudades Huanggang, Ezhou, Chibi y Zhijiang. No se han identificado casos por contagio en vuelos.

Se han registrado 7.734 casos en China y el resto en otros países: Taiwan (8), Tailandia (14), Australia (7), Malasia (7), Singapur (10), Francia (5), Alemania (4), Japón (11), Corea del Sur (4), Estados Unidos (5), Vietnam (2), Canadá (1), Nepal (1), Filipinas (1), India (1), Finlandia (1), Sri Lanka (1) y Cambodia (1)<sup>9</sup>.

La epidemia está evolucionando rápidamente, Figura 2<sup>9</sup>.

Figura 2. Evolución de la epidemia de síndrome respiratorio producido por 2019-nCoV<sup>9</sup>

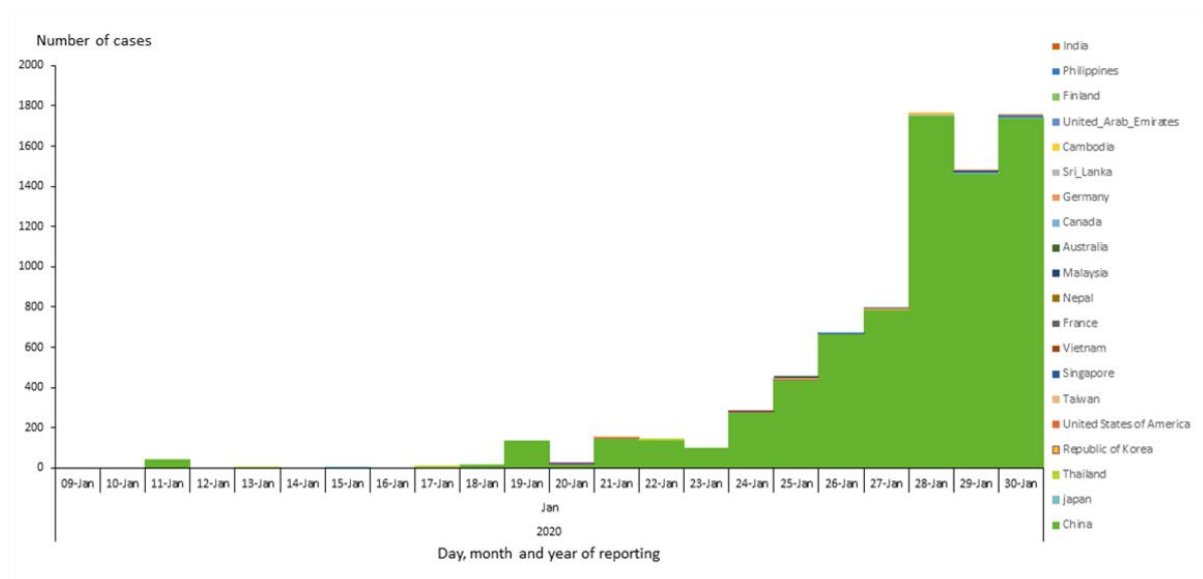
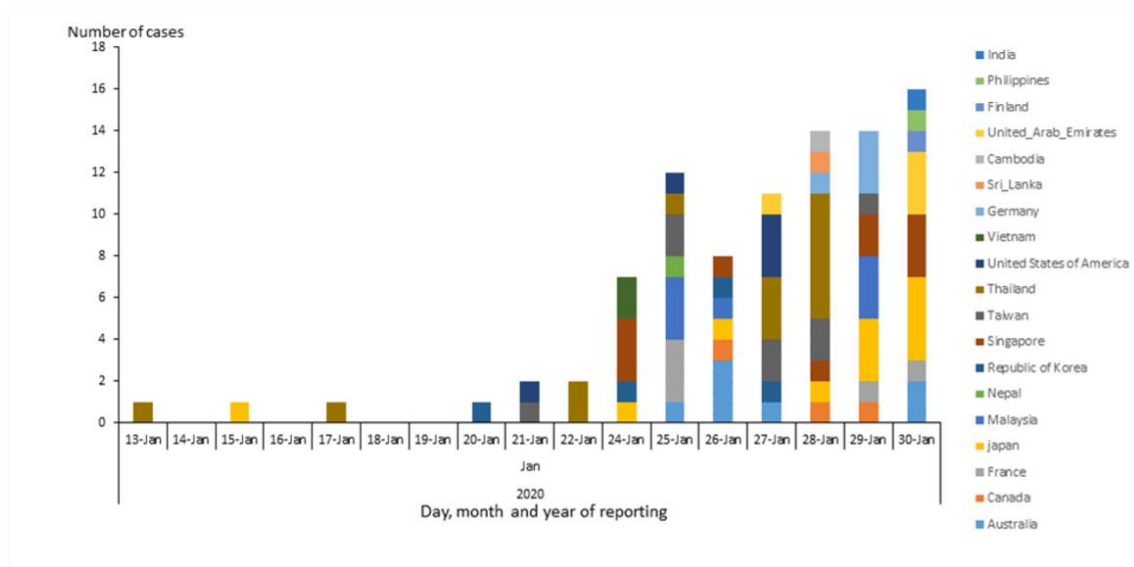


Figura 3. Distribución de los casos confirmados de n-CoV en otros países

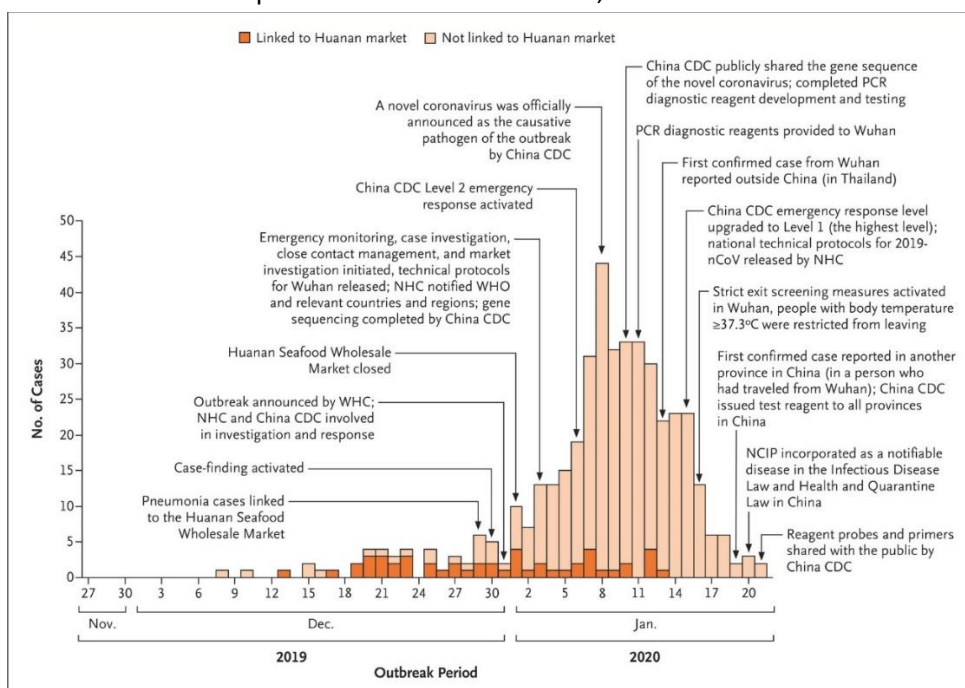


Los datos deben ser interpretados con precaución debido a la incorporación del diagnóstico laboratorial más amplio y también retrospectivo. No se especifica la fecha de inicio de los síntomas<sup>10</sup>.

Neil Ferguson y colaboradores (Imperial College, Londres), en base a los datos disponibles hasta el 18 enero 2020, han estimado que cada infectado contagia un promedio de 2,6 personas (rango 1,5 – 3,5) por lo que las medidas de control deben bloquear más del 60% de la transmisión para que sean efectivas<sup>12</sup>.

Qun Li y colaboradores establecieron en 2,2 la transmisión con base en los primeros 425 casos confirmados<sup>13</sup>; el 55% estaba relacionado con el Mercado antes de 01 enero 2020. La Figura 4 reseña la dinámica de la evolución inicial de la epidemia<sup>13</sup>.

Figura 4. Dinámica inicial de la epidemia de n-CoV en Wuhan, China<sup>13</sup>



La transmisión es por vía respiratoria (gota) y contacto.

El 30 enero 2020 la OMS declaró la emergencia internacional por la infección por n-Cov. La medida (ante este evento extraordinario que constituye un riesgo para la salud pública a través de la propagación internacional) tiene como fin una mejor coordinación entre los países para el control de la enfermedad, brindar apoyo a los países menos desarrollados y con sistemas de salud insuficientes para controlar posibles casos, así como también un llamado a la comunidad internacional para acelerar la investigación en tratamientos y desarrollo de vacunas<sup>14</sup>.

## **Argentina**

El 22 enero 2020 el Ministerio de Salud emitió un Alerta epidemiológico<sup>15</sup>.

El riesgo de introducción es moderado conforme a lo establecido el 27 enero 2020 por la Organización Panamericana de la Salud (OPS) y se produciría a partir de un caso importado.

Las autoridades han informado que ingresan un promedio de 160 viajeros procedentes de China/día y 50 de ellos lo hacen por Foz de Iguazú y Puerto Iguazú.

## **Clínica y manejo**

### **Caso sospechoso**

1- Paciente con infección respiratoria aguda grave (IRAG) (fiebre, tos y requerimiento de internación) sin otra etiología que explique completamente la presentación clínica y que

a) tenga un historial de viaje o que haya estado en Wuhan, provincia de Hubei, China, u otra zona con circulación viral activa en los 14 días anteriores al inicio de los síntomas, o

b) sea un trabajador de la salud en un entorno que atiende a pacientes con IRAG con etiología desconocida.

2-Un paciente con enfermedad respiratoria aguda con cualquier nivel de gravedad que en los 14 días previos al inicio de la enfermedad tuvo

a) contacto físico cercano con un caso confirmado de infección por 2019-nCoV, o

b) exposición en un centro de salud de un país donde las infecciones por 2019-nCoV asociadas al hospital han sido notificadas, o

c) que haya visitado Wuhan, China u otras áreas con circulación activa<sup>15-17</sup>

Con referencia al antecedente de viaje, debería ser ampliada con base a la dinámica epidemiológica.

La ficha de notificación del Caso sospechoso en nuestro país se encuentra disponible en <https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/ficha-coronavirus.pdf>

## Clínica

Período de incubación: 1 – 14 días.

Li y colaboradores establecieron en los 425 primeros casos confirmados que la media de incubación fue 5,2 días y con el 95% de distribución a 12, 5 días. A partir de mediados de diciembre se inició la transmisión entre los contactos cercanos<sup>13</sup>.

El espectro de la infección es<sup>16, 18</sup>

- formas asintomáticas
- neumonía
- neumonía grave
  - a- en el adulto: frecuencia respiratoria > 30 ciclos/minuto, saturación O<sub>2</sub> con aire ambiental <90%, distrés respiratorio)
- en el niño: tos o dificultad respiratoria, signos de neumonía con una de las siguientes manifestaciones: dificultad/imposibilidad de alimentarse, letargo, convulsiones, taquipnea en el lactante < 2 meses: >60 ciclos/minuto; 2 – 11 meses,  $\geq 50$ ; y, 1 – 5 años:  $\geq 40$ <sup>19</sup>
- síndrome de distrés respiratorio
- sepsis
- shock séptico

En la Tabla 1 se presenta la frecuencia porcentual de los hallazgos clínicos en dos series de casos confirmados<sup>18, 20</sup>.

Tabla 1. Frecuencia porcentual de las manifestaciones clínicas en dos series de casos confirmados<sup>18, 20</sup>

Manifestación clínica	Frecuencia porcentual	
	n= 41	n= 99
Fiebre	98	83
Temperatura >37,3º C	96	
Tos productiva	76	82
Hemoptisis	5	
Disnea	55	31
FR >24 ciclos/minuto	29	
Mialgia/astenia	44	11
Cefalea	5	8
Diarrea	3	2

Otras manifestaciones clínicas en 41 pacientes fueron: presión sistólica 125 mmHg (119 – 135 mmHg), promedio días transcurridos desde las primeras manifestaciones clínicas hasta la internación, 7 (4 – 8), promedio días transcurridos desde el comienzo de los

síntomas hasta la presentación de la disnea 8 (rango 5 – 13). Las imágenes por tomografía evidenciaron el compromiso pulmonar bilateral en vidrio esmerilado<sup>18, 20</sup>.

Las complicaciones observadas fueron<sup>18</sup>: síndrome de distrés respiratorio (29%), compromiso cardíaco (alteraciones electroencefalográficas/ecocardiográficas) 12%, fallo renal agudo 7%, infección secundaria 10%, shock 7% e infecciones asociadas al cuidado de la salud<sup>20</sup>. La letalidad alcanzó el 15%<sup>16</sup> y el 11%<sup>20</sup>.

Las formas graves se observaron particularmente en personas de más edad y/o comorbilidad<sup>11, 18</sup>.

Según la condición clínica, los pacientes fueron tratados con oxígeno suplementario por cánula nasal, asistencia respiratoria mecánica (ARM) u oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO)<sup>18, 20</sup>.

No se dispone de tratamiento específico. Sin embargo, en base a los resultados alentadores con el tratamiento de pacientes con SARS-CoV con lopinavir y ritonavir se inició un estudio aleatorio controlado (ChiCTR2000029308)<sup>18</sup>.

Se encuentran en desarrollo tratamientos para MERS-CoV (plasma de convaleciente, anticuerpos policlonales humanos producidos en vacas transcromosómicas, anticuerpos monoclonales humanizados producidos en ratones)<sup>21</sup>.

## **Diagnóstico**

El diagnóstico se realiza por reacción de la polimerasa en cadena en tiempo real (RT-PCR)<sup>16, 18, 22 - 25</sup> mediante tres protocolos principales (Charité, Berlin Company<sup>23</sup>, Hong Kong University<sup>24</sup> y Centros para Control y Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos<sup>25</sup>). También han desarrollado protocolos Japón y Tailandia.

Las muestras recomendadas son las del tracto respiratorio bajo, incluyendo esputo, lavado broncoalveolar y aspirado traqueal (cuando sea posible según los criterios médicos). Si no es posible la toma de estas muestras, las del tracto respiratorio alto también son útiles (hisopado nasofaríngeo combinado con un hisopado orofaríngeo). Los hisopos deben colocarse y transportarse en el mismo tubo con medio de transporte viral<sup>15, 16</sup>.

La obtención de muestras de sangre (par serológico, agudo y convaleciente) es recomendable adicionalmente para ser procesadas cuando estén disponibles las pruebas serológicas<sup>22, 25</sup>. Se recomienda la toma de 5-10 mL de sangre en los adultos y > 1 mL en los niños<sup>25</sup>.

## **Caso probable**

Caso sospechoso que una prueba positiva para pancoronavirus y negativa para los coronavirus MERS-CoV, 229E, OC43, HKU1 y NL63<sup>22</sup>.

## Caso confirmado

Toda persona con laboratorio confirmado de 2019-nCoV independientemente de cualquier signo o síntoma<sup>15, 22</sup>. Los casos de IRAG e IRAG inusitada (IRAGI), son eventos de notificación obligatoria (ENOs) y deben ser notificados por el personal de salud al Sistema Nacional de Vigilancia de Salud (SNVS 2.0.). Para más información sobre recomendaciones generales para el manejo de Infecciones Respiratorias Agudas Graves, Guía IRAS 2019 Ministerio Salud de la Nación<sup>15</sup>.

## Prevención

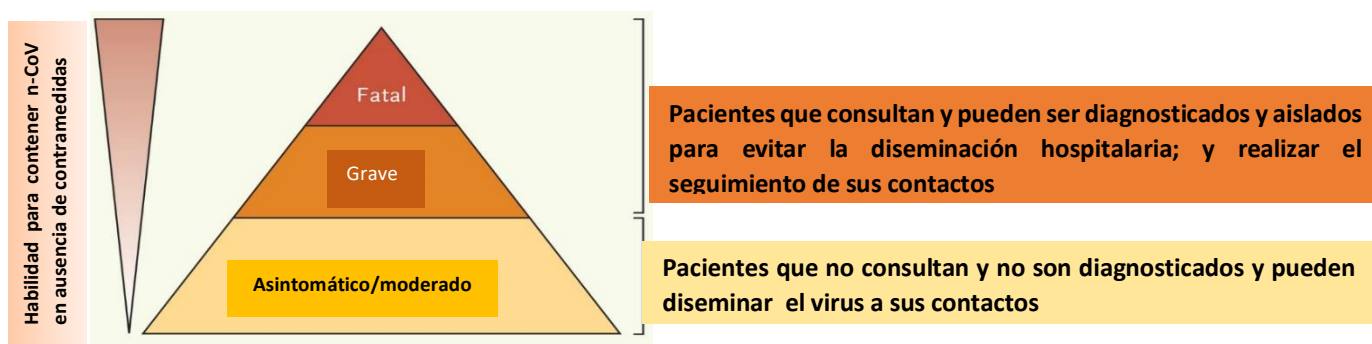
La infección por nCoV tiene potencial pandémico. Se debe dar respuesta a la adaptación viral en el huésped, la infectividad, la/s vías de transmisión, la fisiopatología, el tratamiento y la profilaxis.

En la actualización de riesgo realizada por los Centros de Control de Enfermedades de la Unión Europea se considera que<sup>5, 15</sup>, el potencial impacto de una epidemia de CoV es alto

- ✓ la diseminación global es posible
- ✓ la probabilidad de enfermar de ciudadanos que han visitado la ciudad de Wuhan en China es moderada
- ✓ hay una alta/moderada probabilidad de nuevos casos importados debido al número de personas que han viajado a Wuhan
- ✓ es clave la adherencia a las normas de bioseguridad para la prevención de la infección y evitar la presentación de casos secundarios
- ✓ el impacto de un diagnóstico tardío sin las adecuadas medidas de prevención y control sería alto por cuanto en ese escenario el riesgo de transmisión secundaria en la comunidad se estima que sería elevado

En la Figura 5 se presentan los escenarios posibles según forma clínica de presentación y su impacto en la transmisión<sup>26</sup>.

Figura 5. Escenarios según forma clínica de la infección por n-CoV para la transmisión<sup>26</sup>



Las **medidas generales de prevención** son las que corresponden a las enfermedades de transmisión respiratoria<sup>15, 27</sup>

- ✓ evitar el contacto cercano con personas que cursan una infección respiratoria
- ✓ higiene de manos frecuente y especialmente después del contacto directo con personas enfermas y su medio ambiente
- ✓ Las personas con infección respiratoria deberán mantener una distancia > 1,5 - 2 m, cubrirse la boca con el pliegue del codo o pañuelo descartable al toser y lavarse las manos
- ✓ evitar el contacto con animales silvestres/de granja en las áreas con circulación de n-CoV

Las **medidas de prevención en las instituciones de salud**<sup>16, 28</sup>

### **Organización asistencial**

La organización del servicio de salud incluye

- ✓ Educación del personal del centro de salud, pacientes y visitantes;
- ✓ Carteles con instrucciones para los pacientes y acompañantes.

### **Triage**

Se recomienda realizar triage en el ingreso de pacientes (guardia/sala de espera/orientación) para la búsqueda y atención rápida de casos sospechosos. El agente de salud que realiza el triage, deberá informar la presencia del caso al personal del hospital destinado al manejo de los mismos.

**Evaluación de triage.** Identificar personas con cuadro respiratorio más

- ✓ Antecedentes de viaje a China en los últimos 14 días, y/ó
- ✓ Contacto estrecho de casos sospechoso o confirmado de 2019-nCoV

### **Manejo de casos**

#### **1- Aislamiento de pacientes sintomáticos y medidas de protección personal**

##### **a. Ambulatorio (consulta inicial)**

Debido a que la dinámica de transmisión aún no se ha determinado, se debe proveer al paciente de un barbijo quirúrgico tan pronto como se identifique explicando el uso del mismo. La evaluación se deberá realizar en una habitación privada con ventilación adecuada y con la puerta cerrada, idealmente destinada para estos casos. Para salas generales se considera adecuada una ventilación natural de 60 L/s por paciente. El personal de atención médica que ingresa a la habitación debe usar las medidas habituales de precaución estándar, de contacto y para transmisión por gota,

- **Precauciones estándar y de contacto**

- ✓ Higiene de manos; de acuerdo a las recomendaciones de la OMS
- ✓ Uso de guantes



- ✓ Barbijo quirúrgico
- ✓ Protección para los ojos o máscara facial, dependiendo de la exposición anticipada;
- ✓ Prácticas seguras de inyección o extracción de sangre

Además, los equipos o elementos en el entorno del paciente que puedan haber sido contaminados con fluidos corporales infecciosos deben manipularse de manera que se evite la transmisión de agentes infecciosos (por ejemplo, use guantes para contacto directo, descarte equipos muy sucios en contenedores adecuados, limpie y desinfecte o esterilice adecuadamente equipo reutilizable antes de usar en otro paciente). La extensión de la aplicación de las precauciones estándar durante el cuidado del paciente está determinada por la naturaleza de la interacción entre el personal de salud, el paciente y el grado de exposición anticipada a la sangre o los fluidos corporales.

#### **b. Internación**

La OMS, recomienda que a todos los pacientes sospechosos se les realice aislamiento en centros hospitalarios. Esto implica la internación, hasta que los resultados de laboratorio confirmen o descarten el diagnóstico. En los casos confirmados se mantendrá el aislamiento hasta que el paciente se encuentre asintomático. (esta recomendación puede modificarse de acuerdo a la situación)

El aislamiento recomendado es principalmente de contacto y transmisión por gota,

- ✓ Colocar al paciente en habitación individual (de ser posible con baño privado), con ventilación adecuada
  - Cuando no haya habitaciones individuales disponibles, los pacientes sospechosos de estar infectado con 2019-nCoV pueden ser agrupados;
  - Todas las camas de los pacientes deben colocarse al menos a 1 m de distancia independientemente de la sospecha de infección por 2019-nCov
- ✓ Donde sea posible, los casos sospechosos o confirmados deberían ser asistidos por un equipo de trabajadores sanitarios designados para atenderlos de forma exclusiva, para reducir el riesgo de diseminación.
- ✓ Proporcionar barbijo quirúrgico al paciente para cualquier desplazamiento fuera de la habitación.
- ✓ Higiene de manos; según las recomendaciones de la OMS
- ✓ Uso de guantes
- ✓ Barbijo quirúrgico, para todas las interacciones que puedan involucrar el contacto con el paciente o áreas potencialmente contaminadas en el entorno del paciente
- ✓ Protección para los ojos o máscara facial
- ✓ Prácticas seguras de inyección o extracción de sangre
- ✓ Descarte seguro de materiales cortopunzantes
- ✓ Manejo adecuado del ambiente y de los residuos patológicos hospitalarios
- ✓ Esterilización y desinfección de dispositivos médicos y hospitalarios
- ✓ Se recomienda el uso de respiradores N95 o de nivel superior para los procedimientos invasivos que pueden provocar aerosolización (tales como

intubación, toma de muestras respiratorias o aspiración de secreciones). En el resto de las situaciones, sólo indica precaución de transmisión por gotas y aislamiento de contacto.

El aislamiento del paciente se mantendrá durante el periodo sintomático. Esta recomendación puede modificarse según nuevas evidencias.

- ✓ reforzar las medidas de prevención estándar en las instituciones de salud, en especial en los servicios de emergencia
- ✓ implementación de medidas estrictas de control de infecciones y de contacto
- ✓ definición de áreas de espera específicas para los pacientes sintomáticos y ventilación ambiental frecuente y adecuada dentro de los establecimientos de salud
- ✓ higiene del entorno hospitalario
- ✓ separación de al menos 1 metro de distancia entre los pacientes
- ✓ evitar el contacto con animales silvestres/de granja
- ✓ no se recomienda ninguna medida específica para viajeros. Si presentara manifestaciones respiratorias durante o después del viaje se recomienda que consulte e informe su historia de viaje al profesional que lo asista.

#### Manejo de contactos

- ✓ **Contacto cercano de un caso probable o confirmado (alto riesgo de exposición), persona que**<sup>29</sup>
  - a- vive en el mismo hogar
  - b- tuvo contacto cara a cara
  - c- estuvo en contacto en el avión hasta dos asientos en cualquier dirección, miembros de la tripulación que atendían en el área donde viajó el caso o todos los pasajeros si la persona tuvo desplazamientos
- ✓ **Contacto casual (bajo riesgo de exposición)**<sup>29</sup>
  - a- ambulatorio
  - b- permaneció en un área donde se presume hay transmisión comunitaria
- ✓ **Contacto del personal del equipo de salud**<sup>29</sup>

Se recomienda la limitación de los movimientos (aislamiento social) y el control diario de temperatura, tos, disnea durante el período máximo de incubación (14 días). Si presentara síntomas, se inicia el manejo como caso sospechoso.

#### Viajeros

La OMS, en la actualización del 24 enero 2020 para viajeros procedentes de las áreas con casos, recomendó que se realizara en todas las puertas de entrada (aeropuerto, puerto, terminales ferroviarias/ ómnibus)<sup>30</sup>

- ✓ el control de los viajeros para la detección de manifestaciones respiratorias, fiebre > 38° C

- ✓ observación médica de las personas que hubieran estado en contacto directos con enfermos o a una fuente potencial
- ✓ diseminar la información sobre nCoV entre los viajeros y la necesidad de la consulta inmediata ante la presentación de síntomas

### **Comentario**

La epidemia se encuentra en desarrollo y es imperioso su control. Así la OMS ha declarado la emergencia internacional en salud.

Deberá darse respuesta a los numerosos interrogantes. El impacto en la salud global es hoy una incógnita, los costos de la asistencia y prevención podrán cuantificarse posteriormente para los distintos escenarios.

La OMS vigila activamente la evolución de la epidemia para evaluar la declaración de una emergencia internacional en salud pública.

Ha sido muy positivo que el manejo de las autoridades de salud y políticas en el país de origen sea diferente frente a la emergencia, comparado con lo actuado durante la epidemia de SARS-CoV y cumpliendo con los requerimientos internacionales; evidencia una lección aprendida.

Sin embargo, son necesarias medidas eficientes y sostenidas para evitar el contacto con animales silvestres en los mercados de los centros urbanos. Después de la epidemia de SARS se controló en China la comercialización de civetas pero no de otros animales.

La enfermedad X permanecerá en la lista de la OMS pues continuarán emergiendo nuevas patologías de origen zoonótico en la medida que no se respeten los hábitats naturales y el hombre interfiera en los ciclos.

### **Referencias bibliográficas**

- 1- WHO. Prioritizing diseases for research and development. Disponible en: <https://www.who.int/activities/prioritizing-diseases-for-research-and-development-in-emergency-contexts>
- 2- Zhou N, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. NEJM 2020; DOI: 10.1056/NEJMoa2001017. Huang C, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet 2020; DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2001017>
- 3- Public Health England. Guidance. Wuhan novel Coronavirus. Epidemiology, virology and clinical features. Updated 26 January 2020. Disponible en: <https://www.gov.uk/government/publications/wuhan-novel-coronavirus-background-information/wuhan-novel-coronavirus-epidemiology-virology-and-clinical-features>
- 4- WHO. Summary of probable SARS cases with onset of illness from 1 November 2002 to 31 July 2003. Geneva, WHO, 2004. Disponible en: [http://www.who.int/csr/sars/country/table2004\\_04\\_21/en/](http://www.who.int/csr/sars/country/table2004_04_21/en/)
- 5- ECDC. Rapid Risk Assessment. Outbreak of acute respiratory syndrome associated with a novel coronavirus, China; First cases imported in the EU/EEA; second update, 26 January 2020. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/novel-coronavirus-china>

- 6- Institute of Microbiology Chinese Academy of Sciences. The Wuhan Coronavirus or 2019-nCoV. Photo Credit: Tasnim News Agency. Disponible en: <https://www.eurasiareview.com/24012020-first-photos-of-deadly-coronavirus-released-by-chinese-authorities/>
- 7- Perlman S. Another Decade, Another Coronavirus. NEJM 2020; DOI: 10.1056/NEJMe2001126
- 8- Wang C, et al. A novel coronavirus outbreak of global health concern. Lancet 2020; Disponible en: <https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S0140-6736%2820%2930185-9> Published Online January 24, 2020 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30185-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30185-9)
- 9- ECDC. Geographical distribution of 2019-nCoV. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/geographical-distribution-2019-ncov-cases>, acceso 27 enero 2020
- 10- ECDC. Geographical distribution of 2019-nCoV. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/geographical-distribution-2019-ncov-cases>, acceso 30 enero 2020
- 11- Fuk-Woo Chan J, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. Lancet 2020; DOI:10.1016/S0140-6736(20)30154-9. Disponible en: <https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S0140-6736%2820%2930154-9>
- 12- Ferguson N, et al. Imperial College London. MRC Centre for Global Infectious Diseases Analysis. Report 3: Transmissibility of 2019-nCoV. Disponible en: <https://www.imperial.ac.uk/mrc-global-infectious-disease-analysis/news--wuhan-coronavirus/>
- 13- Li Q, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. NEJMed 2020; January 29, 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2001316. Disponible en <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2001316>
- 14- WHO. Statement on the second meeting of the International Health Regulations (2005) Emergency Committee regarding the outbreak of novel coronavirus (2019-nCoV), 30 January 2020. Disponible en: [https://www.who.int/news-room/detail/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)](https://www.who.int/news-room/detail/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-(2019-ncov))
- 15- Ministerio Salud de la Nación. Alerta epidemiológica. Información sobre nuevo Coronavirus circulante. Ministerio Salud Nación, Argentina, 22 enero 2020. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/20200123-coronavirus-alerta-epidemiologica-argentina.pdf>
- 16- WHO. Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected Interim guidance 12 January 2020 WHO/nCoV/Clinical/2020.1. Disponible en: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/clinical-management-of-novel-cov.pdf>
- 17- Ministerio Salud Argentina. Recomendaciones para equipos de salud. Nuevo Coronavirus 109 n-CoV. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/salud/recomendaciones-equipos-de-salud-coronavirus-2019-ncov>
- 18- Huang C, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet 2020; DOI:10.1016/S0140-6736(20)30183-5. Disponible en: <https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S0140-6736%2820%2930183-5>
- 19- WHO. Pocket book of hospital care for children: Guidelines for the management of common childhood illnesses. WHO, Geneva 2013, 2nd edition. Disponible en: [http://www.who.int/maternal\\_child\\_adolescent/documents/child\\_hospital\\_care/en](http://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/child_hospital_care/en)

- 20- Chen N, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Lancet 2020; DOI:10.1016/ S0140-6736(20)30211-7. Disponible en: <https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S0140-6736%2820%2930211-7>
- 21- Behzadi MA, Leyva-Grado VH. Overview of Current Therapeutics and Novel Candidates Against Influenza, Respiratory Syncytial Virus, and Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Infections. Frontiers Microbiol 2019;10:article 1327. DOI: 10.3389/fmicb.2019.01327
- 22- WHO. Laboratory testing of human suspected cases of novel coronavirus (nCoV) infection Interim guidance 10 January 2020 WHO/2019-nCoV/laboratory/2020.1. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/330374/WHO-2019-nCoV-laboratory-2020.1-eng.pdf>
- 23- Corman V, et al. Diagnostic detection of Wuhan coronavirus 2019 by real-time RTPCR. Disponible en: [https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/wuhan-virus-assay-v1991527e5122341d99287a1b17c111902.pdf?sfvrsn=d381fc88\\_2](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/wuhan-virus-assay-v1991527e5122341d99287a1b17c111902.pdf?sfvrsn=d381fc88_2)
- 24- HKUMed. LKS Faculty of Medicine School of Public Health. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in suspected human cases by RT-PCR. Disponible en: [https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/peiris-protocol-16-1-20.pdf?sfvrsn=af1aac73\\_4](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/peiris-protocol-16-1-20.pdf?sfvrsn=af1aac73_4)
- 25- CDC. Interim Guidelines for Collecting, Handling, and Testing Clinical Specimens from Patients Under Investigation (PUIs) for 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV),17 January 2020. Disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-nCoV/lab/guidelines-clinical-specimens.html>
- 26- Munster VJ, et al. A Novel Coronavirus Emerging in China — Key Questions for Impact Assessment. NEJM 2020; January 24, 2020. DOI: 10.1056/NEJMp2000929. Disponible en [https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMp2000929?query=recirc\\_mostViewed\\_railB\\_article](https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMp2000929?query=recirc_mostViewed_railB_article)
- 27- WHO. Novel Coronavirus (2019-nCoV), Situation Report-5-25 January 2020. Disponible en: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200125-sitrep-5-2019-ncov.pdf>
- 28- Ministerio de Salud de la Nación. Recomendaciones para equipos de salud. Nuevo Coronavirus 2019-nCoV. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/salud/recomendaciones-equipos-de-salud-coronavirus-2019-ncov>
- 29- ECDC. Technical Report. Public health management of persons having had contact with novel coronavirus cases in the European Union 30 January 2020. Disponible en: [https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Public-health-management-contact-novel-coronavirus-cases-EU\\_0.pdf](https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Public-health-management-contact-novel-coronavirus-cases-EU_0.pdf)
- 30- WHO. Updated WHO advice for international traffic in relation to the outbreak of the novel coronavirus 2019-nCoV. 24 January 2020. Disponible en: <https://www.who.int/ith/2020-24-01-outbreak-of-Pneumonia-caused-by-new-coronavirus/en/>