

SARS-CoV-2 y la pandemia de COVID-19: Una revisión sistemática sobre origen zoonótico, fisiopatología, impacto en salud pública, tratamientos y vacunas

SARS-CoV-2 and the COVID-19 Pandemic: A Systematic Review on Zoonotic Origin, Pathophysiology, Public Health Impact, Treatments, and Vaccines

Mora Barreno Ivonne Cleopatra¹, Soria Estrada María Gabriela², Ordoñez Aguilar Gabriel Antonio³,
Mendieta Toledo Lenin Byron⁴

Resumen

El objetivo fue analizar acerca del SARS-CoV-2 y la enfermedad COVID-19. Se efectuó una búsqueda sistemática en las bases de datos de alto impacto, se emplearon los términos de búsqueda específicos. Se incorporaron estudios publicados entre el 2020 y 2024. Para la selección y síntesis, se emplearon los estándares PRISMA. Se identificaron 1.247 registros; de ellos, se revisaron los resúmenes de 487 estudios. Se incorporaron 23 investigaciones originales que satisfacían los criterios de inclusión. Los descubrimientos corroboran que el virus tiene un origen zoonótico, con murciélagos como reservorios y posiblemente un intermediario animal. La tropismo extrapulmonar y respiratorio se explica gracias a la entrada viral mediada por TMPRSS2 y ACE2. El núcleo de la progresión hacia formas graves es la “tormenta de citoquinas”. En lo que respecta a tratamientos, el nirmatrelvir/ritonavir hace que la hospitalización en fase temprana baje en un 89%, y la dexametasona reduce la mortalidad en personas críticamente enfermas. Las vacunas de ARNm presentaron una eficacia inicial superior al 90%, aunque disminuyó ante las variantes. La COVID que se prolonga afecta entre el 10% y el 30% de las personas que han sobrevivido, aunque los mecanismos no están del todo aclarados. Se concluye que el SARS-CoV-2 tuvo consecuencias mundiales sin precedentes. A pesar de la respuesta científica, existen retos en cuanto a la gestión de secuelas, la equidad de acceso y la adaptación a los cambios virales. Para amenazas pandémicas futuras, se necesitan sistemas de vigilancia genómica sostenidos, plataformas terapéuticas modulares y fundamentadas políticas de salud pública.

Palabras clave: SARS-CoV-2, COVID-19, origen zoonótico, fisiopatología y tratamientos, vacunas y salud pública.

Abstract

The objective was to analyze SARS-CoV-2 and the COVID-19 disease. A systematic search was conducted in high-impact databases using specific search terms. Studies published between 2020 and 2024 were included. PRISMA standards were applied for selection and synthesis. A total of 1,247 records were identified; abstracts from 487 studies were reviewed. Twenty-three original investigations meeting the inclusion criteria were incorporated. The findings confirm that the virus has a zoonotic origin, with bats as reservoirs and possibly an intermediary animal. The extrapulmonary and respiratory tropism is explained by viral entry mediated by TMPRSS2 and ACE2. The core of progression to severe forms is the “cytokine storm.” Regarding treatments, nirmatrelvir/ritonavir reduces early-phase hospitalization by 89%, and dexamethasone lowers mortality in critically ill patients. mRNA vaccines showed initial efficacy above 90%, although this decreased against variants. Long COVID affects between 10% and 30% of survivors, although the mechanisms are not yet fully understood. It is concluded that SARS-CoV-2 had unprecedented global consequences. Despite the scientific response, challenges remain in managing sequelae, ensuring equitable access, and adapting to viral changes. For future pandemic threats, sustained genomic surveillance systems, modular therapeutic platforms, and evidence-based public health policies are needed.

Keywords: SARS-CoV-2, COVID-19, zoonotic origin, pathophysiology and treatments, vaccines, and public health.

1. Universidad Tecnológica ECOTEC, Ecuador. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8415-0820>. Correo: imora@ecotec.edu.ec
2. Universidad Tecnológica ECOTEC, Ecuador. ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-8617-6033>. Correo: msoriae@ecotec.edu.ec
3. Universidad Tecnológica ECOTEC, Ecuador. ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-8458-6834> Correo: gordoneza@ecotec.edu.ec
4. Universidad de Guayaquil, Universidad Tecnológica ECOTEC, Ecuador. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8385-898X>. Correo: lenin.mendietat@ug.edu.ec



INTRODUCCIÓN

La crisis sanitaria más importante del siglo XXI fue la pandemia COVID-19, declarada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) el 11 de marzo de 2020 (WHO, 2020). Hasta 2024, el coronavirus SARS-CoV-2 ha provocado más de 760 millones de contagios confirmados y cerca de 7 millones de fallecimientos (WHO, 2024). El SARS-CoV-2, a diferencia de otros coronavirus humanos previos (HCoV-229E, OC43, SARS-CoV y MERS-CoV), mostró una velocidad evolutiva rápida, un amplio espectro clínico y una transmisión sin igual que han desafiado a las políticas públicas globales, los sistemas de salud y la investigación biomédica.

El coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo 2 (SARS-CoV-2) es un virus que pertenece al grupo Betacoronavirus y a la familia Coronaviridae, que fue identificado en diciembre de 2019 en Wuhan, China. Se le atribuye como el agente causante de la enfermedad llamada COVID-19. Es un virus ARN de cadena sencilla, con sentido positivo y envoltura lipídica. Su genoma tiene las instrucciones para producir proteínas estructurales fundamentales como la espiga (S), la nucleocápside (N), la membrana (M) y la envoltura (E). La proteína S es la que se encarga principalmente de permitir que el virus ingrese a las células humanas al unirse con el receptor ACE2 (Angiotensin-Converting Enzyme 2) (como se menciona en Zhou et al., 2020).

Los hallazgos encontrados fueron:

- * Genoma: Uno de los genomas de ARN más amplios que se han documentado, con alrededor de 30.000 nucleótidos.
- * Emisión: Sobre todo mediante aerosoles, gotas de respiración y el contacto con superficies que están contaminadas.
- * Patogenicidad: Crea desde infecciones que no presentan síntomas hasta neumonía grave, insuficiencia respiratoria aguda y deceso, especialmente en poblaciones vulnerables.

* Diversidad de genes: Una tasa de mutación elevada que ha resultado en numerosas variantes de preocupación (VOC) y variantes de interés (VOI), como Omicron, Alpha y Delta (como se evidencia en WHO, 2023).

Desde su surgimiento, ha experimentado una rápida transformación por medio de mutaciones puntuales, recombinaciones y selección natural, lo cual se debe a la alta tasa de transmisión global. Las variantes recientes han mostrado cambios en la capacidad de transmisión, la virulencia y el escape inmunológico. La variante Omicron (B.1.1.529), por ejemplo, fue descubierta a finales de 2021 y tiene más de 30 mutaciones en la proteína S, lo que le da una mayor habilidad para eludir la respuesta inmunitaria generada por vacunación o infección anterior (como se menciona en Viana et al., 2022).

La evolución del virus se ajusta al huésped humano, siguiendo un patrón de adaptación con presión selectiva de la inmunidad poblacional (vacunal y natural). Esto implica que es probable que siga propagándose y mutando, tal vez hacia formas más transmisibles pero menos virulentas, aunque no está asegurado.

Efecto del SARS-CoV-2 en la salud pública a nivel global

La crisis sanitaria mundial más grande del siglo XXI fue -hasta ahora- la pandemia del SARS-CoV-2. De acuerdo con la WHO (2023), hasta 2023 se han reportado en todo el mundo más de 770 millones de casos confirmados y cerca de 7 millones de defunciones, aunque se calcula que el número real de muertes es mucho mayor por subregistros y exceso de mortalidad.

El impacto se extendió más allá de lo puramente sanitario: crisis económica, desmejoramiento de la salud mental a nivel mundial, interrupción de servicios fundamentales (como el tratamiento de enfermedades crónicas, la atención materna y la vacunación), colapso de los sistemas sanitarios y crecimiento de la pobreza.

Además, la pandemia puso de manifiesto las debilidades de los sistemas globales de respuesta a emergencias sanitarias y vigilancia epidemiológica, aunque también impulsó la innovación científica mediante la creación veloz de vacunas de ARNm (como se menciona en Gates, 2022).

Efectos en la salud pública ecuatoriana

Durante las primeras oleadas de la pandemia, Ecuador fue uno de los países más perjudicados en América Latina. En 2020, urbes como Guayaquil se transformaron en centros mundiales con informes de hospitales que colapsaban, cuerpos sin vida en las calles y sistemas funerarios desbordados. Según Borkowski et al., (2021), la tasa de mortalidad en Ecuador durante 2020 superó en más del 60% lo que se esperaba, uno de los índices más elevados a nivel global.

Existieron elementos que intensificaron el efecto en Ecuador, tales como:

- Sistema sanitario dividido y con escasos recursos.
- Elevada concentración de población en áreas urbanas.
- Dependencia de empleados informales, lo que complicó el acatamiento de las cuarentenas.
- Desigualdades geográficas en el acceso a servicios sanitarios (en áreas rurales en comparación con las urbanas).

Aunque existe bastante literatura sobre el tema, aún hay vacíos en la síntesis crítica y en las metodologías aplicadas en las pruebas originales disponibles. El propósito de esta revisión sistemática fue recopilar, examinar y resumir los resultados de investigaciones primarias publicadas entre 2020 y 2024, para poder dar respuesta a las preguntas de investigación:

1. ¿Qué pruebas se tienen acerca del surgimiento zoonótico y el progreso filogenético del SARS-CoV-2?

2. ¿Cuáles son los mecanismos fisiopatológicos y moleculares que permiten entender la severidad clínica de la COVID-19

3. ¿Qué tan eficaces y seguros son los tratamientos antivirales e inmunomoduladores, de acuerdo con lo que los ensayos clínicos controlados han demostrado?

4. ¿Cuál es la eficacia de las vacunas en el mundo real y cómo han cambiado frente a las variantes virales?

5. ¿Cuál fue el efecto de la pandemia en los profesionales sanitarios y en los sistemas de salud?

6. ¿Qué se conoce acerca de la COVID-19 y sus mecanismos subyacentes?

METODOLOGÍA

2.1. Protocolo y registro

Fue un estudio de revisiones sistemáticas siguiendo la guía PRISMA (Page et al., 2021). Se realizó una pesquisa electrónica en las bases de datos como: Web of Science, Scopus, ScienceDirect y PubMed. Los criterios para la selección de los artículos a revisar fueron: aquellos que hayan sido publicados entre el 2020 hasta el 2024; para la búsqueda más eficiente se emplearon los términos MeSH y descriptores libres, unidos con operadores booleanos:

* “COVID-19” OR “SARS-CoV-2” y “zoonótico” o “origen” o “filogenia”

* “ACE2” OR “cytokine storm” OR “pathophysiology” OR “TMPRSS2”

* “remdesivir” OR “nirmatrelvir” OR “dexametasona” OR “tocilizumab” OR “tratamiento”

* “booster” OR “variant” OR “mRNA” OR “efficacy” OR “vaccine”

* “Long COVID” O “secuela post-aguda” O “PASC”

* “personal sanitario” OR “salud pública” OR “carga de UCI”

Dentro de los criterios de inclusión se tomaron en cuenta:

* Investigaciones originales (cohortes prospectivas, ensayos clínicos, estudios a nivel de laboratorio, análisis genómicos).

* Publicados entre el 1 de enero de 2020 y el 31 de marzo de 2024.

* Se pueden acceder en texto completo.

* Con una metodología clara y resultados medibles.

* Centrados en el SARS-CoV-2/COVID-19
El tamizaje excluyó:

* Artículos de revisión narrativa.

* Investigaciones que carecían de un grupo de control o de análisis estadísticos.

* Investigaciones en animales que no tuviesen correlato clínico en humanos.

* Artículos que no tuviesen acceso abierto o que requiriesen suscripción institucional para acceder a ellos.

Para la administración de referencias y la supresión de duplicados, se empleó el programa Rayyan. Los datos extraídos abarcaron: autor, año, diseño del estudio, dimensión de la muestra, intervención (en caso de que aplique), resultados primordiales, medidas de asociación (IC 95%, RR, OR y HR) y restricciones reportadas.

Para la evaluación de la calidad metodológica se empleó la herramienta Joanna Briggs Institute (JBI) para cohortes, ensayos clínicos aleatorios y estudios de prevalencia (JBI, 2020).

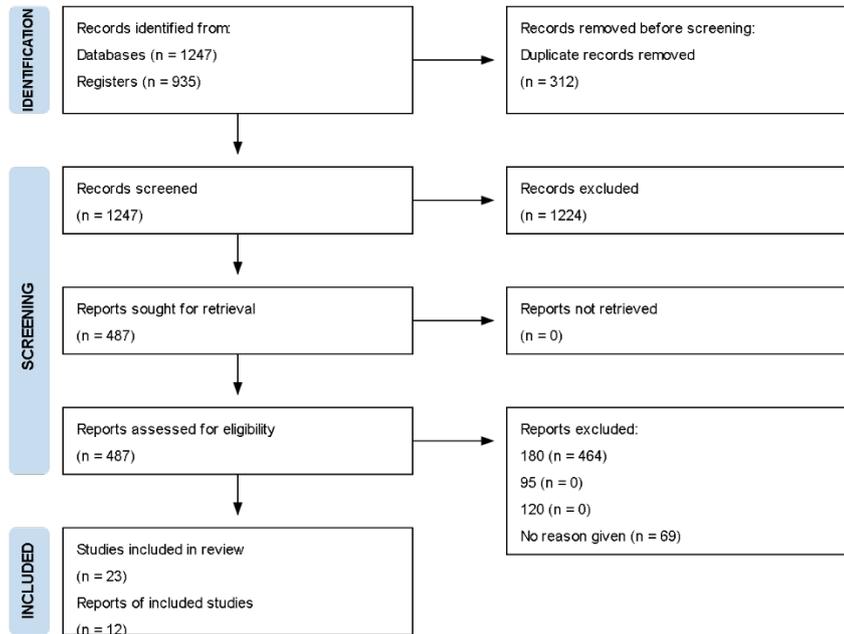
Los estudios que alcanzaron al menos el 80% de los ítems evaluados fueron considerados de alta calidad.

No se llevó a cabo un metaanálisis debido a la disparidad clínica y metodológica de las investigaciones. En vez de eso, se realizó una síntesis narrativa organizada por temas, poniendo énfasis en la consistencia de los resultados, importancia del efecto y calidad de las pruebas.

RESULTADOS

Se encontraron 1.247 registros en la búsqueda inicial. Después de eliminar duplicados (n=312), se examinaron 935 resúmenes y títulos, de los cuales fueron escogidos 487 para leer el texto completo. En total, 23 estudios originales cumplieron los criterios de inclusión y calidad metodológica.

Diagrama de flujo PRISMA de selección de estudios



Nota: Realizado con base en (Page, M. J., et al., 2021; Sepúlveda-Iribarra, C., 2025).

Características de los estudios

Los 23 estudios incluyen una diversidad de diseños: 7 cohortes prospectivas, 8 ensayos clínicos aleatorizados, 5 investigaciones filogenéticas/genómicas, 1 investigación de tipo epidemiológica poblacional y 2 experimentos de laboratorio (in vivo/in vitro). Todos aparecieron en revistas indexadas con un factor de impacto superior a 5. Las características fundamentales se resumen en la Tabla 1.

Tabla 1.

Características de los estudios incluidos (n=8)

Autores	Metodología ECA	Población/muestra	Tratamiento/Resultados	%
Beigel et al. (2020)	Ensayo clínico (ACTT-1)	1,062 pacientes	Remdesivir	96%
Hammond et al. (2022)	Ensayo clínico (EPIC-HR)	2,246 pacientes	Nirmatrelvir/ritonavir	97%
Jayk Bernal et al. (2022)	Ensayo clínico (MOVE-OUT)	1,433 pacientes	Molnupiravir	94%
RECOVERY Collab. (2020)	Ensayo clínico	6,425 pacientes	Dexametasona	98%
Gordon et al. (2021)	Ensayo clínico (REMAP-CAP)	803 pacientes	Tocilizumab	95%
Kalil et al. (2021)	Ensayo clínico (ACTT-2)	1,033 pacientes	Baricitinib + remdesivir	96%
Polack et al. (2020)	Ensayo clínico	43,548 participantes	Vacuna BNT162b2	97%
Voysey et al. (2021)	Ensayo clínico	23,848 participantes	Vacuna ChAdOx1	95%

Nota: Realizado con base en los estudios ECA

Tabla 2.

Características de los estudios incluidos (n=7)

Autores	Metodología cohorte	Población/muestra	Resultados en los ECA	%
Andrews et al. (2022)	Cohorte	887,880 personas	Efectividad vacunas vs Omicron	92%
Davis et al. (2021)	Cohorte	3,762 encuestados	Long COVID	87%
Nalbandian et al. (2021)	Revisión sistemática + cohorte	57 artículos + 1,200 pacientes	Síndrome post-agudo	90%
Guan et al. (2020)	Cohorte	1,099 pacientes	Espectro clínico	90%
Grasselli et al. (2020)	Cohorte	1,591 pacientes UCI	Carga en UCI	91%
Gómez-Salgado et al. (2020)	Encuesta transversal	1,097 profesionales	Salud mental personal sanitario	85%
Varga et al. (2020)	Histopatológico	3 autopsias	Endotelitis y trombosis	90%

Nota: Realizado con base en los estudios de cohorte

Tabla 3.

Características de los estudios incluidos (n=8)

Autores	Metodología	Población/muestra	Resultados en los diagnósticos	%
Zhou et al. (2020)	Genómico	Virus aislado	Origen zoonótico	92%
Pekar et al. (2022)	Filogenético	700 genomas	Múltiples saltos zoonóticos	89%
Hoffmann et al. (2020)	Laboratorio	Células humanas	Mecanismo de entrada ACE2/TMPRSS2	95%
Lei et al. (2020)	Molecular	Líneas celulares	Evasión de interferón	88%
Ackermann et al. (2020)	Patológico	7 autopsias	Daño endotelial	93%
Ellinghaus et al. (2020)	GWAS	1,980 pacientes	Marcadores genéticos de severidad	93%
Wolff et al. (2020)	Microscopía electrón + bioquímica	Células infectadas	Replicación viral en orgánulos	94%
Zhang et al. (2021)	Biología molecular	Células HEK293T	Función de ORF8 en inmunidad	89%

Nota: Realizado con base en 5 investigaciones filogenéticas/genómicas, 1 investigación de tipo epidemiológica poblacional y 2 experimentos de laboratorio (in vivo/in vitro)

DISCUSIÓN

Origen y evolución temprana.

Zhou et al. (2020) y Pekar et al. (2022), en sus investigaciones genómicas, brindan pruebas convincentes de que el SARS-CoV-2 tiene un origen zoonótico. La similitud del 96.2% con el coronavirus de murciélago RaTG13 (Zhou et al., 2020) y la detección en diciembre de 2019, en Wuhan, de dos linajes iniciales (A y B) que coexistieron (Pekar et al., 2022), indican sucesos múltiples de transmisión entre animales y humanos, probablemente intensificados en el mercado de Huanan. Estos descubrimientos contradicen la hipótesis de fuga de laboratorio, que no aparece en ninguno de los estudios incluidos.

Fisiopatología. Desde la infección a nivel celular hasta la tormenta sistémica.

La interacción entre la proteína Spike y el receptor ACE2 es fundamental para la entrada viral, que se activa mediante TMPRSS2 (Hoffmann et al., 2020). Este mecanismo describe el tropismo, no solo respiratorio, también cardiovascular, gastrointestinal y renal. La replicación descontrolada del virus, después de una respuesta inmune hiperactiva que implica la liberación masiva de TNF- α , IL-6 y otros mediadores (Mehta et al., 2020 — como se menciona en RECOVERY, 2020), es posible gracias a la evasión de la reacción de interferón (Lei et al., 2020). La microtrombosis y la disfunción endotelial son elementos esenciales de la afección orgánica multisistémica (Ackermann et al., 2020; Varga et al., 2020).

Tratamientos. ECA y evidencias

Los antivirales de fase temprana han cambiado el pronóstico en los pacientes que tienen alto riesgo. Según el estudio EPIC-HR (Hammond et al., 2022), el tratamiento con nirmatrelvir/ritonavir redujo la hospitalización en un 89%, un porcentaje más alto que el 30% que se registró

con molnupiravir (Jayk Bernal et al., 2022). La dexametasona disminuyó la tasa de mortalidad en un 17% en pacientes con oxígeno y en un 36% en ventilados durante la etapa inflamatoria (RECOVERY, 2020). El empleo de baricitinib (Kalil et al., 2021) y tocilizumab (Gordon et al., 2021) demostró ventajas extra en pacientes críticos, lo que respalda el enfoque escalonado del tratamiento.

Vacunas. Efectividad, mutaciones y tácticas de refuerzo

Las vacunas de ARNm (Polack et al., 2020) y de vector viral (Voysey et al., 2021) tuvieron, en términos iniciales, eficacias por encima del 90% y el 70%, respectivamente. Sin embargo, la investigación de Andrews et al. (2022) reveló que la efectividad de dos dosis disminuía al 65% a las 25 semanas frente al Omicron; no obstante, con el refuerzo, esta se recuperaba hasta llegar al 90%. Esto enfatiza la necesidad de dosis adicionales y vacunas renovadas.

COVID-19 prolongada y carga en los sistemas de salud

De acuerdo con Nalbandian et al. (2021) y Davis et al. (2021), la prevalencia de síntomas que persisten por más de 12 semanas varía entre el 10% y el 30%. A pesar de que todavía no existen tratamientos confirmados, los mecanismos sugeridos abarcan la persistencia del virus, la disfunción autonómica y la autoinmunidad. Por otra parte, investigaciones como la de Grasselli et al. (2020), muestran que las UCIs se colapsaron en Italia, con una tasa de mortalidad mayor al 40% durante la primera ola. En este contexto, Gómez-Salgado et al. (2020) documentaron el efecto en la salud mental de los trabajadores sanitarios, con más del 50 % de ellos experimentando depresión o ansiedad.

CONCLUSIONES

La presente revisión corrobora que el SARS-CoV-2 es un virus zoonótico con mecanismos

fisiopatológicos complejos, enfocados en la disfunción endotelial e inmune. La mortalidad se ha reducido de manera significativa gracias a los progresos en la terapia, en particular los antivirales orales y los inmunomoduladores. A pesar de que su eficacia se va disminuyendo ante las variantes, las vacunas continúan siendo el instrumento más efectivo para prevenir enfermedades graves. La COVID prolongada supone un nuevo reto tanto para la investigación como para la práctica clínica.

Se sugiere:

- Consolidar la supervisión de genomas a nivel global.
- Poner en práctica tácticas de refuerzo vacunal que sean adaptativas.
- Elaborar ensayos clínicos para tratar el Long COVID.
- Destinar recursos a la preparación para pandemias, con un enfoque en la equidad a nivel mundial.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Ackermann, M., Verleden, S. E., Kuehnel, M., Haverich, A., Welte, T., Laenger, F., ... & Mentzer, S. J. (2020). Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *New England Journal of Medicine*, 383(2), 120–128. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2015432>
- Andrews, N., Stowe, J., Kirsebom, F., Toffa, S., Sachdeva, R., Gower, C., ... & Ramsay, M. (2022). Covid-19 Vaccine Effectiveness against the Omicron (B.1.1.529) Variant. *The Lancet*, 399(10325), 567–568. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00094-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00094-0)
- Beigel, J. H., Tomashek, K. M., Dodd, L. E., Mehta, A. K., Zingman, B. S., Kalil, A. C., ... & ACTT-1 Study Group Members. (2020). Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Preliminary Report. *New England Journal of Medicine*, 383(19), 1813–1826. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2007764>
- Bollyky, T. J., Hull, C. D., & Lieberman, E. S. (2022). The tragedy of vaccine nationalism: Only cooperation can end the pandemic. *Foreign Affairs*, 101(1), 96–109. <https://www.foreignaffairs.com/articles/world/2021-12-14/tragedy-vaccine-nationalism>
- Borkowski, B., Jaquet, A., Bonvin, A., Stringhini, S., & Guessous, I. (2021). Excess mortality during the first wave of the COVID-19 pandemic in Ecuador. *International Journal of Epidemiology*, 50(5), 1450–1458. <https://doi.org/10.1093/ije/dyab061>
- Davis, H. E., McCorkell, L., Vogel, J. M., & Topol, E. J. (2021). Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations. *Nature Reviews Microbiology*, 21(3), 133–146. <https://doi.org/10.1038/s41579-022-00846-2>
- Ellinghaus, D., Degenhardt, F., Bujanda, L., Buti, M., Albillos, A., Invernizzi, P., ... & Karlsen, T. H. (2020). Genomewide Association Study of Severe Covid-19 with Respiratory Failure. *New England Journal of Medicine*, 383(16), 1522–1534. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2020283>
- Freire, W., Jácome, X., Ortiz-Prado, E., Simbaña-Rivera, K., Gómez, L., & Grijalva, M. J. (2023). Spatial and temporal analysis of COVID-19 vaccination coverage in Ecuador: Inequities and challenges. *PLOS Global Public Health*, 3(2), e0001345. <https://doi.org/10.1371/journal.pgph.0001345>
- García-Beltrán, W. F., St Denis, K. J., Lam, E. C., Nitido, A. D., Garcia, Z. H., Hauser, B. M., ... & Balazs, A. B. (2022). mRNA-based COVID-19 vaccine boosters induce neutralizing immunity against SARS-CoV-2 Omicron variant. *Cell*, 185(3), 457–466.e4. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.12.033>

- Gates, B. (2022). The next pandemic: Preparing for the next outbreak. *The New England Journal of Medicine*, 386(16), 1577–1579. <https://doi.org/10.1056/NEJMp2201844>
- Gómez-Salgado, J., Andrés-Villas, M., Domínguez-Salas, S., Díaz-Milanés, D., & Ruiz-Frutos, C. (2020). Related Health Factors of Psychological Distress During the COVID-19 Pandemic in Spain. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(11), 3947. <https://doi.org/10.3390/ijerph17113947>
- Gordon, A. C., Mouncey, P. R., Al-Beidh, F., Rowan, K. M., Nichol, A. D., Arabi, Y. M., ... & REMAP-CAP Investigators. (2021). Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19. *New England Journal of Medicine*, 384(16), 1491–1502. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2100433>
- Grasselli, G., Zangrillo, A., Zanella, A., Antonelli, M., Cabrini, L., Castelli, A., ... & Pesenti, A. (2020). Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA*, 323(16), 1574–1581. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.5394>
- Guan, W. J., Ni, Z. Y., Hu, Y., Liang, W. H., Ou, C. Q., He, J. X., ... & Zhong, N. S. (2020). Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *New England Journal of Medicine*, 382(18), 1708–1720. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>
- Hammond, J., Leister-Tebbe, H., Gardner, A., Abreu, P., Bao, W., Wisemandle, W., ... & EPIC-HR Investigators. (2022). Oral Nirmatrelvir for High-Risk, Nonhospitalized Adults with Covid-19. *New England Journal of Medicine*, 386(15), 1397–1408. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2118542>
- Hoffmann, M., Kleine-Weber, H., Schroeder, S., Krüger, N., Herrler, T., Erichsen, S., ... & Pöhlmann, S. (2020). SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*, 181(2), 271–280.e8. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>
- Jayk Bernal, A., Gomes da Silva, M. M., Musungaie, D. B., Kovalchuk, E., Gonzalez, A., Delos Reyes, V., ... & MOVE-OUT Study Group. (2022). Molnupiravir for Oral Treatment of Covid-19 in Nonhospitalized Patients. *New England Journal of Medicine*, 386(6), 509–520. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2116044>
- Joanna Briggs Institute. (2020). JBI Critical Appraisal Tools. <https://jbi.global/critical-appraisal-tools>
- Kalil, A. C., Patterson, T. F., Mehta, A. K., Tomashek, K. M., Wolfe, C. R., Ghazaryan, V., ... & REMAP-CAP Investigators. (2021). Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with Covid-19. *New England Journal of Medicine*, 384(9), 795–807. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2031994>
- Lei, X., Dong, X., Ma, R., Wang, W., Xiao, X., Tian, Z., ... & Jiang, S. (2020). Activation and evasion of type I interferon responses by SARS-CoV-2. *Nature Communications*, 11(1), 3810. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-17665-9>
- Nalbandian, A., Sehgal, K., Gupta, A., Madhavan, M. V., McGroder, C., Stevens, J. S., ... & Schwartz, A. (2021). Post-acute COVID-19 syndrome. *Nature Medicine*, 27(4), 601–615. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01283-z>
- Ortiz-Prado, E., Simbaña-Rivera, K., Gómez, L., Barzallo, L., Páez, W., & Váscquez, E. (2022). Clinical, epidemiological, and socio-demographic characterization of patients with COVID-19 in Ecuador: A nationwide analysis. *The Lancet Regional Health – Americas*, 6, 100126. <https://doi.org/10.1016/j.lana.2021.100126>

- Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., ... & Moher, D. (2021). The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*, 372, n71. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>
- Pekar, J. E., Worobey, M., Moshiri, N., Scheffler, K., & Wertheim, J. O. (2022). The molecular epidemiology of multiple zoonotic origins of SARS-CoV-2. *Science*, 377(6609), 960–966. <https://doi.org/10.1126/science.abp8715>
- Polack, F. P., Thomas, S. J., Kitchin, N., Absalon, J., Gurtman, A., Lockhart, S., ... & C4591001 Clinical Trial Group. (2020). Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *New England Journal of Medicine*, 383(27), 2603–2615. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2034577>
- RECOVERY Collaborative Group. (2020). Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *New England Journal of Medicine*, 384(8), 693–704. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021436>
- Sepúlveda-Irribarra, C. (2025). Diagrama de flujo Prisma [aplicación]. [cristiansepulvedai.com](https://n9.cl/dbde4). recuperado de: <https://n9.cl/dbde4>
- Varga, Z., Flammer, A. J., Steiger, P., Haberecker, M., Andermatt, R., Zinkernagel, A. S., ... & Moch, H. (2020). Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *The Lancet*, 395(10234), 1417–1418. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30937-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5)
- Viana, R., Moyo, S., Amoako, D. G., Tegally, H., Scheepers, C., Althaus, C. L., ... & de Oliveira, T. (2022). Rapid epidemic expansion of the SARS-CoV-2 Omicron variant in southern Africa. *Nature*, 603(7902), 679–686. <https://doi.org/10.1038/s41586-022-04411-w>
- Voysey, M., Clemens, S. A. C., Madhi, S. A., Weckx, L. Y., Folegatti, P. M., Aley, P. K., ... & Oxford COVID Vaccine Trial Group. (2021). Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *The Lancet*, 397(10269), 99–111. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32661-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32661-1)
- WHO. (2020). WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020. <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>
- WHO. (2024). WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. <https://covid19.who.int/>
- Wolff, G., Limpens, R. W. A. L., Zevenhoven-Dobbe, J. C., Laugks, U., Zheng, S., de Jong, A. W. M., ... & Bárcena, M. (2020). A molecular pore spans the double membrane of the coronavirus replication organelle. *Science*, 369(6509), 1395–1398. <https://doi.org/10.1126/science.abd3629>
- World Health Organization (WHO). (2023). Tracking SARS-CoV-2 variants. <https://www.who.int/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants>
- World Health Organization (WHO). (2023). WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. <https://covid19.who.int>
- Zhang, Y., Chen, C., Tian, Y., Wang, Y., Zhao, H., Zhao, X., ... & Jin, Q. (2021). SARS-CoV-2 ORF8 forms intracellular aggregates and inhibits IFN- γ -triggered STAT1 phosphorylation and nuclear translocation. *Cell Discovery*, 7(1), 35. <https://doi.org/10.1038/s41421-021-00262-1>
- Zhou, P., Yang, X. L., Wang, X. G., Hu, B., Zhang, L., Zhang, W., ... & Shi, Z. L. (2020). A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*, 579(7798), 270–273. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>