



## Posición del Colegio de Medicina Interna de México acerca del nuevo coronavirus, 2019

### Position of the College of Internal Medicine of Mexico on the new coronavirus, 2019.

Colegio de Medicina Interna de México. Grupo de Trabajo Infectología en Medicina Interna\*

#### ANTECEDENTES

La existencia de enfermedades emergentes y reemergentes ha generado la alerta de los sistemas de salud mundiales en las últimas décadas con capacidad de ser identificadas, estudiadas y emitir comunicados de información con acciones de respuesta para ellas de manera global.

Los coronavirus son una familia de virus que habitualmente causan infecciones respiratorias leves e intestinales en animales y humanos. Se clasifican en cuatro géneros: alfa, beta, gamma y delta. Los coronavirus humanos (HCoV) se encuentran en dos de estos géneros: alfa-coronavirus y beta-coronavirus. No se consideraron altamente patógenos para los humanos hasta el brote del síndrome respiratorio agudo severo (SRAS) en 2002 y 2003. Años después del síndrome respiratorio agudo severo, otro coronavirus altamente patógeno, el coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV) surgió en los países de esa región.<sup>1</sup>

El 31 de diciembre de 2019 se comunicaron a la Organización Mundial de la Salud (OMS) 27 casos de una nueva forma de neumonía, en algunos casos severa, relacionados con un mercado de comida que además vende animales vivos en Wuhan, provincia de Hubei, China. En un tiempo breve, a través de técnicas de biología molecular, se pudo definir que se trata de un nuevo beta-coronavirus del grupo 2B, 70% semejante al SARS-CoV y la Organización Mundial de la Salud (OMS) lo denominó nuevo coronavirus (2019-nCoV).<sup>2</sup>

\* Coordinador: Francisco Márquez-Díaz (Aguascalientes). Vocales: Diana Miner-va Rojas-Flores (Baja California), Luis Cárdenas-Bravo (Michoacán), Daniel Cadena-Orea (Sonora), Edgar Pérez-Barragán (Ciudad de México), Orlando Paredes-Ceballos (Yucatán), Ibis De la Cruz-Hernández (Tabasco), Alfredo Cabrera-Ray (Ciudad de México)

Recibido: enero 2020

Aceptado: enero 2020

#### Correspondencia

Alfredo Cabrera Rayo  
alfredocabrerarayo@yahoo.com.mx

Este artículo debe citarse como  
Márquez-Díaz F, Rojas-Flores DM, Cárdenas-Bravo L, Cadena-Orea D y col. Posición del Colegio de Medicina Interna de México acerca del nuevo coronavirus, 2019. Med Int Méx. 2020 enero-febrero;36(1):87-93.  
<https://doi.org/10.24245/mim.v36i1.3922>

Hasta el 3 de febrero de 2020 sumaban ya 20,604 casos confirmados, con mayor actividad que SARS-CoV, mortalidad estimada de 2% con 427 defunciones. El mayor número de casos ocurre en China, con 20,416 en Mainland, lo que corresponde a 99% de las infecciones. De manera consecutiva: Japón 20, Tailandia 19 (una defunción), Singapur 18, Hong Kong 15 (una defunción), Australia 12, Alemania 12, Taiwán 10, que son los países con más casos de manera global; también ha habido casos en Rusia, Australia, la India, Arabia, Europa y América del Norte, con solo dos defunciones fuera de China.<sup>3</sup>

#### Cuadro clínico y manejo del coronavirus 2019-nCoV

El 2019-nCoV es clínicamente distinto a los asociados con el síndrome respiratorio agudo severo humano (SARS) y el síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS).<sup>4,5</sup> La enfermedad que produce se distingue por fiebre, tos, disnea e infiltrados bilaterales en las imágenes de tórax.<sup>6-9</sup> A diferencia del SARS-CoV y MERS-CoV, este nuevo coronavirus produce pocos síntomas de la vía aérea superior (rinorrea, estornudos u odinofagia), lo que podría indicar que las células diana se ubican en la vía aérea inferior. Además, los pacientes con 2019-nCoV rara vez desarrollan signos y síntomas intestinales (por ejemplo, diarrea), mientras que alrededor de 20 a 25% de los pacientes con SARS-CoV o MERS-CoV sí los manifiestan.<sup>10</sup>

En la infección por 2019-nCoV la aparición de síntomas se produce aproximadamente tres a seis días después de la exposición, con media de incubación de cinco días.<sup>11,12</sup> Aunque la mayor parte de las infecciones reportadas no son graves, incluso 30% de los pacientes hospitalizados por 2019-nCoV podrían requerir cuidados intensivos. La mayoría de los casos mortales reportados ocurrieron en pacientes con comorbilidades preexistentes.

En un estudio que describió 41 de los casos iniciales del brote en Wuhan, China, se reportó que 73% eran hombres con edad media de 49 años. Menos de la mitad (32%) tenía enfermedades subyacentes, como diabetes mellitus (20%) e hipertensión (15%). Los síntomas principales fueron: fiebre (98%), tos (76%), disnea (55%), mialgias/fatiga (44%), producción de espuma (28%) y cefalea (8%). La disnea se manifestó después de una mediana de ocho días de enfermedad. La linfopenia ( $< 1 \times 10^9/L$ ) era común (63%) y el 100% de los pacientes mostraron anomalías en la tomografía de tórax, incluidas opacidades en vidrio esmerilado y consolidaciones. Las complicaciones fueron: síndrome de dificultad respiratoria aguda (29%), lesión miocárdica relacionada con el virus (12%), infección secundaria (10%), lesión renal aguda (7%) y choque (7%). El 32% de los pacientes ingresaron a la unidad de cuidados intensivos, 10% requirieron ventilación mecánica y 15% fallecieron.<sup>9</sup>

Se encontraron características clínicas similares en una cohorte de 99 pacientes con infección confirmada por 2019-nCoV ingresados en un hospital especializado en enfermedades infecciosas en Wuhan, China.<sup>13</sup>

La evolución del tiempo mostró algunos cambios en el comportamiento de los indicadores demográficos para otro estudio en la tercera semana de enero 2020: La mediana de edad de los pacientes fue de 59 años (límites: 15 y 89) y 240 de los 425 pacientes (56%) eran hombres. No hubo casos en niños menores de 15 años. Los pacientes de inicio más temprano eran un poco más jóvenes, en su mayoría hombres y mucho más propensos a informar exposición al mercado mayorista de mariscos de Huanan, situación que disminuyó posteriormente. La proporción de casos en trabajadores de la salud aumentó gradualmente al paso de tres momentos de observación: antes de enero: 0%, primera semana: 2.8%, tercera semana: 6.5%.<sup>8</sup>



En México, el Comité Nacional para la Vigilancia Epidemiológica (CONAVE) emitió los criterios operacionales para la definición de:

- Caso sospechoso: persona de cualquier edad que manifieste fiebre, enfermedad respiratoria aguda y que cuente con antecedente de viaje o estancia en la ciudad de Wuhan, provincia de Hubei, China, o haber estado en contacto con un caso confirmado o un caso bajo investigación hasta 14 días antes del inicio de los síntomas.
- Caso confirmado: persona que cumpla con la definición operacional de caso sospechoso y que tenga diagnóstico confirmatorio por laboratorio emitido por el Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos (InDRE).<sup>14</sup>

Para confirmar el diagnóstico, la Secretaría de Salud recomienda la toma de muestras en pacientes que cumplan la definición operacional de caso sospechoso de infección por 2019-nCoV, tomando en cuenta todas las medidas de bioseguridad para su obtención, manejo, embalaje y transporte, a fin de minimizar el riesgo de contagio a los trabajadores de la salud y la dispersión de los agentes patógenos. Las muestras biológicas (espuma, aspirado traqueal o lavado broncoalveolar, hisopo nasofaríngeo-orofaríngeo o lavado nasofaríngeo y suero) deberán enviarse al InDRE.<sup>15</sup>

El manejo inicial de los casos consiste en cuidados de apoyo. La infección por 2019-nCoV puede manifestarse en forma leve, moderada o severa. En los pacientes con hipoxemia deberá iniciarse oxígeno suplementario a 5 L/min para mantener la saturación de oxígeno por arriba de 90% ( $\geq 92\text{--}95\%$  en embarazadas). Los casos de infección respiratoria aguda severa (IRAG) asociados con 2019-nCoV deberán ingresar a la unidad de cuidados intensivos, iniciar ventilación mecánica asistida y observar la administración

juiciosa de líquidos intravenosos. Ante la sospecha de infección secundaria, indicar antibióticos empíricos (basados en la epidemiología local) dentro de la primera hora de identificada la sepsis, para posteriormente desescalar con base en los resultados de microbiología. Se requiere mayor evidencia para determinar si la administración de corticosteroides es benéfica en los pacientes infectados con 2019-nCoV.<sup>16</sup>

Debido a que este nuevo coronavirus es emergente, aún no se dispone de un antiviral específico. La experiencia con SARS-CoV y MERS-CoV permitió realizar estudios inicialmente con interferón e inhibidores de proteasa (lopinavir-ritonavir)<sup>17,18</sup> y posteriormente con remdesivir,<sup>19</sup> un antiviral nucléotido de amplio espectro aún no disponible en México, con resultados prometedores. Un estudio de cohorte reportó la administración de inhibidor de neuraminidasa (oseltamivir) en 93% de los casos confirmados de 2019-nCoV.<sup>9</sup> Sin embargo, debido a que no se dispone aún de antivirales específicos aprobados contra el 2019-nCoV, la Organización Mundial de la Salud recomienda iniciar antivirales solo en el contexto de ensayos clínicos y con estricta vigilancia.<sup>16</sup>

La agencia de salud de la ONU instó a China a continuar los esfuerzos para identificar la fuente, los reservorios y los posibles hospedadores intermedios del nuevo virus. La Comisión de Salud de Wuhan informó que no puede descartarse la posibilidad de una transmisión limitada de persona a persona, y las infecciones de los trabajadores de la salud, así como las infecciones de los miembros de la familia sugieren que la propagación de persona a persona está ocurriendo.<sup>20</sup>

#### **Postura del Colegio de Medicina Interna de México y recomendaciones**

El Colegio de Medicina Interna de México expresa su solidaridad con la sociedad y las

instancias gubernamentales para realizar conjuntamente campañas de difusión relacionadas con la identificación de los criterios diagnósticos operacionales, conferencias y foros de análisis para establecer medidas de prevención, contención y tratamiento de los casos sospechosos o confirmados.

Coincidimos en las recomendaciones internacionales al agruparlas por población objetivo (población general, recomendaciones para viajeros y población del sector salud) y un resumen de las medidas recomendadas para cada una de ellas.

#### *Población general*

La mejor manera de prevenir la infección es evitar exponerse a este virus<sup>21</sup> porque actualmente no existe una vacuna para prevenir la infección 2019-nCoV ni una terapia antiviral específica.<sup>22</sup>

Las acciones preventivas diarias para ayudar a prevenir la propagación del virus incluyen:

- Lavarse las manos con frecuencia con agua y jabón durante al menos 20 segundos.
- Usar un desinfectante para manos a base de alcohol que contenga al menos 60 a 70% de alcohol si no hay agua y jabón disponibles.
- Higiene respiratoria, al toser o estornudar, cubrirse la nariz y boca con un pañuelo desechable, luego tírelo a la basura, o cubrirse con el ángulo interno del brazo y utilizar cubrebocas si tiene síntomas respiratorios.
- Evitar tocarse los ojos, la nariz y la boca con las manos sin lavar.
- Evitar el contacto cercano con personas que están enfermas.

- Quedarse en casa cuando esté enfermo.
- Limpiar y desinfectar objetos y superficies que se tocan con frecuencia.
- Cocinar bien los alimentos, como la carne y los huevos.
- Usar protección al tener contacto con animales vivos salvajes de granja.<sup>21</sup>
- Buscar ayuda médica si tiene algún síntoma como fiebre, tos, falta de aire, rinorrea para su adecuada valoración.<sup>23</sup>
- Evitar lugares cerrados o demasiado concurridos.<sup>24</sup>
- La OMS recomienda combatir los rumores y compartir solo la información fidedigna.<sup>25</sup>

#### *Recomendaciones para los viajeros*

Implementar medidas restrictivas en los viajes y el comercio solo sí son necesarias y basadas en la evidencia. No se recomienda formalmente ninguna de esas medidas.<sup>25</sup>

Los CDC recomiendan que los viajeros eviten todos los viajes no esenciales a China. Advertencia nivel 3.<sup>26</sup>

Las autoridades chinas han cerrado el transporte dentro y fuera de Wuhan y otras ciudades de la provincia de Hubei, incluidos autobuses, trenes subterráneos, trenes y el aeropuerto internacional. Otros lugares pueden verse afectados.<sup>27</sup>

¿Qué pueden hacer los viajeros para protegerse y proteger a los demás?

Si debe viajar:

- Evite el contacto con personas enfermas y que tengan síntomas respiratorios.



- Discuta los viajes a China con su proveedor de atención médica. Los adultos mayores y los viajeros con problemas de salud subyacentes pueden estar en riesgo de contraer una enfermedad más grave.<sup>26</sup>
- Evite los animales (vivos o muertos), los mercados de animales y los productos que provienen de animales (como la carne cruda).<sup>27</sup>
- Lávese las manos a menudo con agua y jabón durante al menos 20 segundos. Use un desinfectante para manos a base de alcohol si no hay agua y jabón disponibles.<sup>28</sup>
- Si estuvo en China en los últimos 14 días y se siente enfermo, con fiebre, tos o dificultad para respirar, debe buscar atención médica de inmediato. Antes de ir al consultorio de un médico o a la sala de emergencias, llame con anticipación e infórmeles sobre su viaje reciente y sus síntomas.
- Evite el contacto con otros.
- No viaje mientras está enfermo.
- Cúbrase la boca y la nariz con un pañuelo desechable o la manga (no las manos) al toser o estornudar.

#### *Recomendaciones para el sector salud*

Los proveedores de atención médica deben obtener un historial de viaje detallado de los pacientes con fiebre y síntomas respiratorios. Para los pacientes con estos síntomas que se encontraban en China a partir del 1 de diciembre de 2019 y que aparecieron por enfermedad dentro de las dos semanas posteriores al abandono, considere el nuevo coronavirus y notifique de inmediato al departamento de salud local.<sup>29</sup>

Aunque las rutas de transmisión aún no se han determinado definitivamente, los CDC reco-

miendan un enfoque cauteloso para interactuar con los pacientes bajo investigación. Solicite a dichos pacientes que usen una máscara N-95 tan pronto como sean identificados. Realice su evaluación en una habitación privada con la puerta cerrada, idealmente una sala de aislamiento de infecciones en el aire, si está disponible. El personal que ingresa a la habitación debe usar precauciones estándar, precauciones de contacto y precauciones en el aire, y usar protección para los ojos (gafas o careta).<sup>29</sup>

Es necesario aplicar las precauciones estándar a todos los pacientes hospitalizados. Durante las epidemias de síndrome respiratorio agudo severo y síndrome respiratorio de Oriente Medio se aprendieron varios datos.

El riesgo de padecer síndrome respiratorio agudo severo fue 12.6 veces más alto en los trabajadores de la salud que no usaron cubrebocas de alta eficiencia durante sus actividades en la atención del paciente.<sup>30</sup> Otros factores de riesgo de adquirir la infección incluyen: contacto con secreciones respiratorias, exposición a fluidos corporales de los ojos y membranas mucosas, uso inconsistente de lentes protectores, guantes y cubrebocas, y procedimientos que generan exposición a aerosoles (intubación, ventilación manual, fisioterapia pulmonar y aspiración).<sup>30</sup>

Por tanto, se debe asegurar que los trabajadores sanitarios que realicen procedimientos generadores de aerosoles (es decir, succión abierta de las vías respiratorias, intubación, broncoscopía, reanimación cardiopulmonar) utilicen equipo de protección personal, incluidos guantes, batas de manga larga, protección ocular y respiradores de partículas probados de su ajuste (N95 o equivalente o mayor nivel de protección). Siempre que sea posible, utilice habitaciones individuales adecuadamente ventiladas al realizar un procedimiento generador de aerosoles, lo que significa salas de presión negativa con un mínimo de 12 cambios de aire por hora o al menos 160 L/seg/

paciente en instalaciones con ventilación natural. El lavado de manos demostró ser protector en múltiples estudios.<sup>31</sup>

Los datos acerca de la inactivación del coronavirus provienen de las investigaciones con HCoV 229 E, que se inactiva dentro del primer minuto por glutaraldehído a 2%, múltiples componentes de amonio cuaternario y componentes fenólicos. También puede ser inactivado dentro del primer minuto a la exposición con yodopovidona a 10%, gluconato de clorhexidina 0.05% y alcohol a 70%.<sup>31</sup> SARS-CoV se inactiva usando hipoclorito al 1:100 a los cinco minutos de exposición.<sup>32</sup>

Por último, forma parte de la misión del Colegio de Medicina Interna de México sumarse a los esfuerzos nacionales y mundiales, como se hizo en 2003 contra el SARS-CoV, donde no se documentaron casos en México, pero mantuvimos la alerta de nuestros sistemas atentos a la detección de casos sospechosos, y contra la influenza AH1N1 en 2009, que detonó en nuestro país, dejando la vivencia de enfrentar un padecimiento emergente.

En un mundo más comunicado con enlaces culturales, económicos y comerciales importantes con China esta respuesta organizada es necesaria.

Predecir la evolución de una nueva enfermedad infecciosa puede resultar una tarea no fácil, por lo que la comunicación será la herramienta que nos permita dar las mejores respuestas ante un problema potencial y el principio para obtener una vacuna y un tratamiento eficaz.

## REFERENCIAS

1. Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol* 2019 Mar;17(3):181-192. Doi: 10.1038/s41579-018-0118-9. PMID: 30531947.
2. Lineamientos estandarizados para la vigilancia epidemiológica y laboratorio de enfermedad por 2019-nCoV, enero 2020.
3. <https://gisanddata.maps.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html#/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6>
4. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2001017.
5. Lu R, Zhao X, Li J, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet* 2020. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30251-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30251-8).
6. National Health Commission of the People's Republic of China. New coronavirus cases rise to 571 in Chinese mainland. January 23, 2020. [http://en.nhc.gov.cn/2020-01/23/c\\_76004.htm](http://en.nhc.gov.cn/2020-01/23/c_76004.htm).
7. European Centre for Disease Prevention and Control. Novel coronavirus in China. <https://www.ecdc.europa.eu/en/novel-coronavirus-china>.
8. World Health Organization. Novel coronavirus situation report -2. January 22, 2020. <https://www.who.int/docs/default-source/coronavirus/situation-reports/20200122-sitrep-2-2019-ncov.pdf>.
9. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5).
10. Assiri A, Al-Tawfiq JA, Al-Rabeeah AA, et al. Epidemiological, demographic, and clinical characteristics of 47 cases of Middle East respiratory syndrome coronavirus disease from Saudi Arabia: a descriptive study. *Lancet Infect Dis* 2013;13:752-61. doi: 10.1016/S1473-3099(13)70204-4.
11. Li Q, Guan X, Wu P, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med* January 29, 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2001316.
12. Chan J, Yuan S, Kok K, 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: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30154-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30154-9).
13. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7).
14. Comité Nacional para la Vigilancia Epidemiológica. Aviso epidemiológico CONAVE/01/2020/2019-nCoV. Emitido el 21 de enero de 2020.
15. Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos Dr. Manuel Martínez Baez. Protocolo de bioseguridad y biocustodia para el manejo de pacientes durante la toma de muestras de casos probables de enfermedad por 2019-nCoV. 2020.
16. World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (2019-nCoV) infection is suspected. Interim guidance. 28 January 2020. WHO/nCoV/Clinical/2020.2.



17. Arabi YM, Alothman A, Balkhy HH, et al. Treatment of Middle East respiratory syndrome with a combination of lopinavir-ritonavir and interferon- $\beta$ 1b (MIRACLE trial): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2018;19:81. doi: 10.1186/s13063-017-2427-0.
18. Sheahan TP, Sims AC, Graham RL, et al. Broad-spectrum antiviral GS-5734 inhibits both epidemic and zoonotic coronaviruses. *Sci Transl Med* 2017;9:eaal3653. doi: 10.1126/scitranslmed.aal3653.
19. Sheahan TP, Sims AC, Leist SR, et al. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. *Nat Commun* 2020;11:222. DOI: 10.1038/s41467-019-13940-6.
20. Du Toit A. Outbreak of a novel coronavirus. *Nat Rev Microbiol* 2020.
21. US Centers for Disease Control and Prevention. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/about/prevention-treatment.html> (accessed Jan 28, 2020).
22. Wang C, Horby PW, Hayden FG, Gao GF. A novel coronavirus outbreak of global health concern. *Lancet* 2020 Jan 24. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30185-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30185-9).
23. Infection prevention and control during health care for probable or confirmed cases of Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) infection: interim guidance, updated October 2019.
24. CDC: interim guidance for implementing home care of people not requiring hospitalization for 2019 novel coronavirus (2019-nCoV).
25. World Health Organization; [https://www.who.int/dg-speeches/detail/who-director-general-s-statement-on-ihr-emergency-committee-on-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)](https://www.who.int/dg-speeches/detail/who-director-general-s-statement-on-ihr-emergency-committee-on-novel-coronavirus-(2019-ncov)). (accessed 31 January 2020).
26. US Centers for Disease Control and Prevention, <https://wwwnc.cdc.gov/travel/destinations/traveler/none/china> (accessed Jan 31, 2020).
27. WN-CoV. Interim guidance for primary care. BMJ Best Practice. Jan 2020. <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000165>.
28. US Centers for Disease Control and Prevention, <https://wwwnc.cdc.gov/travel/notices/warning/novel-coronavirus-china>. (accessed Jan 29, 2020).
29. US Centers for Disease Control and Prevention, <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-nCoV/hcp/clinical-criteria.html>. (accessed Jan 29, 2020).
30. Cheng VCC, Chan JFW, To KTW, Yuen KY. Clinical management and infection control of SARS: lessons learned. *Antiviral Res* 2013;100:407-19. doi: 10.1016/j.antiviral.2013.08.016.
31. Fung IC, Cairncross S. Effectiveness of handwashing in preventing SARS: a review. *Trop Med Int Health* 2006;11:1749-58. DOI: 10.1111/j.1365-3156.2006.01734.x
32. Geller C, Varbanov M, Duval RE. Human coronaviruses: insights into environmental resistance and its influence on the development of new antiseptic strategies. *Viruses* 2012;4:3044-68. Doi: 10.3390/v4113044.