



Facultad de Ciencias de la Salud: Carrera de Medicina y
Cirugía

SARS-COV-2: Características Clínicas

Tesis presentada por: Allan Roberto Bueso Pineda

Como requisito parcial para optar por el título de Doctor en
Medicina y Cirugía

Asesores:

Dr. Manuel Sierra

Dr. Juan Pablo Bulnes

Tegucigalpa, MDC, Francisco Morazán

22 de octubre del 2020

ÍNDICE GENERAL

I. Dedicatoria.....	4
II. Uso Del CRAI.....	1
III. Resumen.....	1
IV. Abstract	1
V. Capítulo 1: Planteamiento de la Investigación	1
V.I Introducción	1
VI. Antecedentes del Problema	2
VII. Definición del Problema	3
VIII. Objetivos del Proyecto	4
VIII.I Objetivo General:.....	4
VIII.II Objetivos Específicos	4
IX. Justificación.....	5
X. Marco Teórico.....	6
XI. Factores de Riesgo para Enfermedad Severa	10
XII. Manifestaciones Clínicas	13
XII.I Curso de la enfermedad y complicaciones	15
XII.II Insuficiencia Respiratoria	15
XII.III Complicaciones cardiacas y cardiovasculares.....	16
XII.IV Insuficiencia Cardíaca Congestiva	17
XII.V Complicaciones Tromboembólicas	17
XII.VI Complicaciones Inflammatorias.....	22
XII.VII Infecciones Secundarias.....	22
XII.VIII Complicaciones Neurológicas	23
XIII. Recuperación y secuelas a largo plazo.....	25
XIV. Hallazgos Laboratoriales.....	26
XV. Hallazgos Imagenológicos	27
XVI. Conclusiones	29
XVII. Recomendaciones.....	32
XVIII. Anexos.....	33
XIX. Bibliografía	37

ÍNDICE DE ILUSTRACIONES

Ilustración 1. Posibles riesgos por COVID-19.....	33
Ilustración 2. Riesgos por COVID-19.....	34
Ilustración 3. Síntomas en pacientes por COVID-19.....	34
Ilustración 4. Características de laboratorio por COVID-19	35
Ilustración 5. Diagnóstico de COVID-19.....	36

I. Dedicatoria

Quiero dedicar el trabajo de investigación realizado a mis padres, quienes siempre estuvieron de apoyo para mi durante estos meses de arduo trabajo. Sin su apoyo incondicional durante estos siete años de carrera, no lo hubiese podido lograr. Durante la carrera de Medicina y Cirugía muchos nos vemos expuestos a situaciones difíciles, momentos donde sentimos que no tenemos la fuerza necesaria para seguir adelante. En estos momentos es donde encontramos apoyo en quienes nunca nos dieron la espalda, nuestros padres. Por eso y mucho más, la razón de esta dedicación.

II. Uso Del CRAI

Por medio de la presente, autorizo a la Biblioteca del CRAI, ubicada dentro de los predios de la Universidad Tecnológica Centroamericana, a utilizar el estudio presente para fines académicos dentro de la universidad.

III. Resumen

A finales del 2019 se identificó un nuevo tipo de coronavirus en la ciudad de Wuhan, China. Rápidamente se propagó por todo el país Asiático, tornándose en una pandemia en cuestión de unos pocos meses mientras infectaba a millones de personas en el mundo entero. Debido a que este virus es novedoso en todos sus aspectos, tanto en características fisiopatológicas, características clínicas así como su difícil abordaje para poder realizar un diagnóstico, el enfoque de este trabajo se centró en buscar cuáles eran las características clínicas de los pacientes infectados con Sars-Cov-2, así como factores de riesgo asociados a mayor tasa de complicaciones y/o mortalidad, características clínicas asociadas a un peor pronóstico clínico, adecuada metodología para realizar un diagnóstico definitivo apoyándose en el uso de pruebas complementarias tanto exámenes de laboratorio como estudios de radio imagen, las características en estudios de imagen típicas de una infección por Sars-Cov-2. Se realizó una extensa búsqueda de información científica en buscadores como Cochrane, Pubmed, MEDLINE, Uptodate para adquirir lo último en información científica acerca del virus, incluyendo estudios retrospectivos, metanálisis, casos control para luego poderlo sintetizar y concluir en cuáles son las diferentes formas de presentación clínica del virus. Se encontraron varios patrones de presentación clínica de la infección por Sars-Cov-2, dentro de las que resaltan el patrón asintomático, la enfermedad leve, enfermedad severa y la enfermedad crítica; cada una de ellas con sus características específicas, pronósticos, complicaciones, tasas de letalidad. Se encontró también ciertas comorbilidades asociadas a mayor tasa de complicaciones, a una elevada tasa de letalidad, tales como la enfermedad cardiovascular, diabetes mellitus, hipertensión arterial, edad avanzada, enfermedad respiratoria crónica, Enfermedades malignas, enfermedad renal crónica.

IV. Abstract

During the end of the year 2019, a novel Coronavirus was identified in the city Of Wuhan, Hubei Province, China. Rapidly spreading throughout the Asian continent, becoming in a matter of months into a worldwide pandemic, infecting millions of people across the globe, leaving thousands of people dead. Since this is a novel virus, in every aspect of the spectrum of the disease, starting with poorly studied pathophysiology, clinical features, diagnostic criteria and a limited amount of diagnostic tools, the main objective of this study was to find the common grounds of clinical features of the disease, risk factors associated with a higher number of complications, risk factors associated to a higher mortality rate, adequate identification of potential infections, accurate algorithms to diagnose the disease, correct use of laboratory test and imaging studies do identify the disease. The search for the information was done by using proper search engines like Cochrane, Pubmed, Uptodate, Medline; and including studies that were retrospective studies, case control studies, metaanalyses to later synthesize the information to identify the different spectrum of severity of the disease. It was found that they were different clinical presentations of the disease, from the mild form, to severe disease and critical disease, each one of them with their specific clinical features, risk factors for poor prognosis, mortality rates. It was found that certain comorbidities were associated to a worst outcome in the infected patients like cardiovascular disease, hypertension, diabetes mellitus, chronic pulmonary disease, chronic kidney disease, hematologic malignancies.

V. Capítulo 1: Planteamiento de la Investigación

V.I Introducción

El Sars-Cov-2 es una enfermedad infecciosa causada por el novedoso coronavirus identificado en la ciudad de Wuhan a finales del año 2019, volviéndose una pandemia en pocos meses, la cual ha causado millones de infectados así como miles de muertes a nivel mundial. Debido a que se trata de una enfermedad novedosa, la importancia de este trabajo recae en recopilar la información disponible a nivel mundial acerca de las características clínicas de la enfermedad, los diferentes espectros de severidad, factores asociados a un mal pronóstico en la enfermedad, aquellos asociados a mayor tasa de complicaciones, aumento de la tasa de letalidad.

También, se busco en cuales serian los mejores recursos que pueden ser utilizados para diagnosticar la enfermedad, basándose en el uso de pruebas laboratoriales, pruebas de imagen, pruebas serológicas en búsqueda de anticuerpos relacionados con la enfermedad, pruebas de reacción en cadena de polimerasa en tiempo real. Todo lo anterior seria con la finalidad de poder identificar de una manera mas eficaz los posibles casos sospechosos de Sars-Cov-2, poder realizar un abordaje diagnostico eficiente y clasificar adecuadamente el caso según el espectro de severidad; apoyándose en la búsqueda de factores de riesgo que pudieran estar asociados a un peor pronóstico en los pacientes afectados.

Haciendo la adecuada revisión, se facilitaría el abordaje de los pacientes con sospecha de Sars-Cov-2, se reduciría el tiempo para poder diagnosticar la enfermedad y de esta manera se iniciaría un manejo rápido e integral de los pacientes afectados. Todo se hace con la finalidad de ampliar aun más nuestros conocimientos acerca del novedoso coronavirus para poder intervenir en la crisis sanitaria que atraviesa el mundo entero.

VI. Antecedentes del Problema

La pandemia del Sars-Cov-2 ha afectado a más de 12 millones de personas hasta la fecha del 9 de Julio del 2020 causando alrededor de 550,000 muertes. Se han visto afectados alrededor de 180 países a nivel mundial. En un análisis reciente de Estados Unidos, se observó entre los meses de enero-mayo del 2020 que un 14% de los pacientes infectados por el Sars-Cov-2 tuvieron que ser hospitalizados, 2% de ellos fueron ingresados a las unidades de cuidados intensivos, dentro de ellos, un 5% fallecieron a causa de alguna complicación del virus.

Es importante recalcar que de estos pacientes antes mencionados, 32% de ellos padecían de enfermedad cardiovascular, 30% Diabetes Mellitus, 18% Enfermedad pulmonar crónica dentro de otras patologías relacionadas a una disminución en la capacidad de respuesta de su sistema inmunológico. (1)

VII. Definición del Problema

Ante la pandemia del Sars-Cov-2 lo que se busca es reconocer las características clínicas de la enfermedad, buscando la pronta identificación de posibles casos según la forma de presentación de cada uno de ellos, así como la asociación de ciertos factores de riesgo o comorbilidades preexistentes que pudiesen predisponer a ciertas poblaciones a presentar complicaciones asociadas a la enfermedad.

1. ¿Cuáles son las formas de presentación clínicas mas comunes en la Enfermedad por Sars-cov-2?
2. ¿Que porcentaje de la población presentaría enfermedad asintomática, enfermedad leve, enfermedad severa y enfermedad critica?
3. ¿Cómo se define la enfermedad leve, enfermedad moderada, severa y critica por Sars-Cov-2?
4. ¿Cuales son los factores de riesgo asociados a presentar una mayor tasa de complicaciones por Sars-cov-2?
5. ¿Cuáles son los métodos actualmente autorizados para utilizar para diagnosticar la enfermedad por Sars-Cov-2?
6. ¿Cuáles son los niveles de sensibilidad y especificidad para cada una de estas herramientas diagnosticas dependiendo en el momento que se realicen?

VIII. Objetivos del Proyecto

VIII.I Objetivo General:

- ✓ Definir cuales son los diferentes tipos de presentación clínica en cuanto a la Enfermedad por Sars-Cov-2
- ✓ Enunciar cuales son las diferentes complicaciones que se pueden dar en las infecciones por COVID-19

Para hacer cumplir los diferentes objetivos, se deberá realizar una extensa búsqueda de múltiples bibliografías para de esas sintetizar las características clínicas de la enfermedad por Sars-Cov-2, su forma de presentación típica y atípica así como los diferentes factores de riesgo asociados mayormente a presentar complicaciones por la enfermedad. Se deberían incluir fuentes bibliográficas que sean del mas alto contenido científico, enfocándose en la búsqueda de aquellos cuyos datos fueron obtenidos por medio de metaanálisis, estudios retrospectivos, casos control.

VIII.II Objetivos Específicos

- ✓ Definir lo que se conoce como enfermedad leve, moderada, severa y critica
- ✓ Definir la existencia o no de la posibilidad de contagio entre pacientes infectados, pero asintomáticos
- ✓ Enumerar cuales son los factores de riesgo asociados a desarrollar un curso complicado de la enfermedad por Sars-CoV-2
- ✓ Establecer los hallazgos laboratoriales más comunes en la enfermedad por Sars-CoV-2
- ✓ Establecer cuales son los hallazgos imagenologicos encontrados en la enfermedad por Sars-CoV-2
- ✓ Definir la existencia o no de secuelas a corto, mediano y largo plazo luego de una infección por COVID-19 y cuales son sus implicaciones en la vida de las personas afectadas.

IX. Justificación

Debido a que la Enfermedad por Sars-Cov-2 se ha convertido en una pandemia mundial, afectando millones de personas en más de 180 países del mundo, causando alrededor de un millón de fallecimientos, es sumamente importante que se sepa reconocer cuales son las formas de presentación clínica de la enfermedad por Sars-Cov-2. El estudio que se llevara a cabo tiene como finalidad recopilar datos ya existentes para generar una idea clara de las diferentes formas de presentación de esta enfermedad. (2)

La enfermedad por Sars-Cov-2 puede tener un enorme espectro de severidad dependiendo del tipo de población que sea afectada. Esta puede variar desde la enfermedad leve, hasta la enfermedad crítica que es acompañada de falla multi orgánica, choque séptico, entre otras complicaciones. Debido a la gran variedad de formas de presentación tanto típicas como atípicas es de indudable importancia saber reconocer las diferentes formas de presentación para poder realizar un diagnóstico temprano y certero de la enfermedad. (3)

En cuanto al uso de diferentes exámenes complementarios tanto laboratoriales como imagenológicos para apoyar el diagnóstico de Sars-Cov-2, se debe recolectar información sobre múltiples fuentes para poder corroborar el momento idóneo para utilizar los diferentes métodos de apoyo diagnóstico disponibles en los diferentes centros asistenciales. Sin contar con la información necesaria acerca de los rangos variables de sensibilidad/especificidad de diferentes pruebas, se complica el poder realizar un diagnóstico certero de Sars-Cov-2. (4)

X. Marco Teórico

Las infecciones asintomáticas han sido bien descritas en cuanto al espectro de presentación de la enfermedad por Sars-CoV-2. Las diferentes proporciones en que se pueden presentar los cursos de enfermedad asintomáticas no se han logrado estudiar de una manera sistemática. Algunas literaturas y estudios mencionan que pueden andar alrededor del 30-40% de la población que ha sido infectada, basado en estudios de cohorte realizados a poblaciones que han sido estudiadas por Sars-Cov-2. (5)

En un brote de Sars-CoV-2 que sucedió a bordo de un crucero marítimo, en donde a todas las personas que permanecían a bordo se les realizaron exámenes diagnósticos para la enfermedad, un aproximado del 19% del total de la población resultaron positivos; de estos, 58% permanecían asintomáticos al momento de realizarles la prueba. (6) Algunos de ellos (77-89%) permanecieron asintomáticos con el tiempo.

Otros estudios poblacionales que han tomado muestras mas extensas de individuos incluso han reportado porcentajes mas elevados de pacientes asintomáticos al momento de ser evaluados. En un programa de evaluación por Sars-Cov-2 en dos hospitales de la ciudad de Nueva York, en las salas de labor y parto al momento de que se estaba presentando el auge de la pandemia en esa misma ciudad, 14% de las mujeres asintomáticas que habían sido evaluadas por la enfermedad resultaron positivas en pruebas de RT-PCR de hisopado nasofaríngeo. De estas mujeres que resultaron positivas pero asintomáticas al momento de la evaluación, apenas un 3% de ellas desarrollaron fiebre en los días subsecuentes, sin ningún otro síntoma adicional. (7)

Aunque los pacientes se presenten asintomáticos, muchos de ellos pueden tener anormalidades clínicas objetivas. En un estudio realizado a una población de 24 pacientes, los cuales se encontraban confirmados por Sars-CoV-2 mediante prueba de RT-PCR, se les realizó una tomografía axial computarizada de tórax, encontrándose en el 50% de ellos el patrón radiológico clásico de neumonía por Sars-CoV-2, patrón en vidrio esmerilado, y otro 20% de ellos con imágenes radiológicas atípicas para la enfermedad. (8)

En otro estudio realizado a una población de 55 pacientes sin síntomas pero positivos por Sars-CoV-2 que habían sido identificados mediante la aplicación de cercos epidemiológicos, el 67% de ellos tenían imágenes compatibles con neumonía por Sars-CoV-2, dos de ellos empeoraron en su situación clínica desarrollando hipoxia, pero aun así, lograron una recuperación completa y resolución de su situación clínica. (9)

Algo que se ha discutido en múltiples estudios durante la pandemia del Sars-CoV-2 es el momento en el cual un individuo infectado puede transmitir el virus hacia otro, lo cual, hasta el día de hoy, permanece incierto. El hecho de que se pueda transmitir el virus sin que la persona que lo posee haya desarrollado síntomas parece ser muy probable mediante la información que se ha logrado recobrar. Los datos que se han utilizado para evaluar estas probabilidades corresponden de muestras tomadas para identificar el ARN viral mediante muestras recolectadas de hisopados del tracto respiratorio. Cabe recalcar que el identificar ARN viral no indica que este está en un estadio infeccioso. (10)

La mayoría de la evidencia que ha podido ser recolectada hasta el día de hoy sugiere que los periodos donde las personas podrían ser mayormente infectantes corresponderían a las etapas iniciales de la infección. Los niveles de ARN viral obtenido a través de muestras de hisopado nasofaríngeo tienden a ser mayores poco tiempo después del inicio de los síntomas, comparado con etapas posteriores de la enfermedad. (11)

En un estudio modelo buscando el tiempo de infección entre 77 pares transmisores en China (basándose en una media de 5.8 días desde el inicio de la sintomatología clínica en cada par) y tomando en cuenta, asumiendo hasta cierto grado los periodos de incubación en cada par correspondiente, los hallazgos sugirieron que la infectividad iniciaba 2.3 días previo al inicio de los síntomas, con un pico al 0.7 días antes del inicio de síntomas, disminuyendo la infectividad siete días posteriores al inicio de la sintomatología. Esto arroja importante información para implementar las diferentes

medidas de bioseguridad que deben adaptarse tomando en cuenta la posibilidad de transmitir el virus aun las personas siendo asintomáticas. (12)

En un estudio cohorte realizado en dos hospitales de Hong Kong durante los periodos de enero 22 2020- Febrero 12 2020 donde se incluyeron 30 pacientes los cuales habían sido confirmados por RT-PCR por Sars-CoV-2, se obtuvieron muestras de sangre, orina, saliva de la región orofaríngea posterior así como muestras rectales, donde se obtuvieron de manera cuantitativa las cargas virales. Se encontró que la carga viral media en cualquiera de los especímenes evaluados era de $5.2 \log_{10}$ copias por ml. Las cargas en las muestras salivales eran más altas durante la primera semana luego del inicio de los síntomas, disminuyendo con el tiempo. (13)

Las infecciones sintomáticas en pacientes afectados por el SARS- CoV-2 tienen una variante de presentación clínica que va desde leve a enfermedad crítica, siendo la gran mayoría de las infecciones presentadas como no severas. (2) En un reporte realizado por “The Chinese Center for Disease Control and Prevention” que incluyo 44,500 casos confirmados donde se estudió para estimar la severidad de la enfermedad se encontró que el 81% de los pacientes afectados desarrollaron enfermedad leve (sin o con neumonía leve), 14% de los afectados desarrollaron enfermedad severa la cual está caracterizada por ser acompañada con disnea, hipoxia, >50% involucramiento del tejido pulmonar en estudios de imagen entre 24-48 horas, un 5% de los pacientes desarrollaron enfermedad crítica (falla ventilatoria, choque, falla multiorgánica), reportándose una tasa de letalidad del 2.3%, sin presentar muertes en los casos no críticos. (14)

Dentro de los pacientes hospitalizados, se observa una mayor proporción de enfermedad severa. En un estudio realizado dentro del sistema de salud de la ciudad de Nueva York, donde se incluyeron 2741 pacientes hospitalizados, un total del 24%(665) fallecieron o fueron despachados a la unidad de cuidados paliativos. Del total de 749 pacientes que se mantuvieron ingresados en la UCI (27% del total de corte), 647 recibieron ventilación mecánica invasiva, 60% de ellos fallecieron, 13%

permanecían ventilados al momento de la publicación del estudio y un 16% fueron dados de alta. (15)

Existe una variante a tomar en cuenta para los niveles de severidad/letalidad en los pacientes afectados el cual tiene relación a la ubicación geográfica de los pacientes. De acuerdo con un estudio reportado por la Organización Mundial de la Salud, la tasa de letalidad en Wuhan se encontraba alrededor del 5.8% comparado a 0.7% en el resto de China. La mayoría de los casos fatales ocurrieron en pacientes con edad avanzada o con comorbilidades. (16)

En Italia se realizó un estudio donde el 12% de todos los casos detectados y el 16% de los pacientes hospitalizados fueron ingresados a la Unidad de Cuidados Intensivos; con una tasa de mortalidad hasta la fecha de marzo 2020 del 7,2%. (17) En el estudio, se hace una comparación a la tasa de mortalidad hasta la misma fecha en Corea del Sur donde se encontraba apenas en un 0.9%. La diferencia entre estas tasas de mortalidad se puede atribuir a que la media de edad en pacientes en Italia rondaba en los 64 años, a diferencia de Corea del Sur donde se encontraba la media en los 40's. (17)

Un problema considerable para calcular las tasas de mortalidad es que no todos estos casos son documentados de la manera apropiada. Debido a que muchas de las infecciones se mantienen asintomáticas, las tasas de mortalidad serían considerablemente menores a las que se manejan según algunas fuentes. Esto es secundario a que no todas las infecciones logran ser documentadas adecuadamente.

Las altas tasas de mortalidad de algunas fuentes pueden deberse a otras condiciones como el retraso para la atención del paciente, colapso de diferentes sistemas de salud, entre otras determinantes sociales. (18)

XI. Factores de Riesgo para Enfermedad Severa

La enfermedad severa puede ocurrir en adultos que sean de cualquier edad, con o sin comorbilidad, pero se ha observado que existe una mayor afectación en pacientes con enfermedad preexistente. Dentro de las múltiples comorbilidades asociadas a la enfermedad severa se encuentran (19) (14):

- ✓ Enfermedad Cardiovascular
- ✓ Diabetes Mellitus
- ✓ Hipertensión
- ✓ Enfermedad pulmonar crónica
- ✓ Cáncer (malignidades hematológicas, cáncer de pulmón y enfermedad metastásica)
- ✓ Enfermedad renal crónica
- ✓ Obesidad
- ✓ Fumadores

En un reporte realizado en Italia de 355 pacientes que fallecieron, se investigo la presencia o no de comorbilidades encontrándose una media de número de comorbilidades de 2.7. También, dentro de este mismo reporte se encontró que del total de 355 pacientes fallecidos por Sars-CoV-2, solamente 3 de ellos no tenían ninguna comorbilidad. (20)

En pacientes que poseen comorbilidades, la enfermedad tiene a tomar un curso hacia la severidad con mayor proporción a aquellos que no poseen alguna. En un estudio realizado en hogares de residencia en Washington, la edad media entre los 101 residentes era de 83 años, 94% de ellos poseían alguna comorbilidad. El porcentaje de admisión hospitalaria fue de 55% con una tasa de mortalidad significativamente alta del 34%. (21) Análisis de casos de aproximadamente 300,000 personas infectadas en Estados Unidos muestra que la mortalidad es 12 veces mas alta en pacientes con comorbilidades. (22)

Algunas características demográficas han sido asociadas internacionalmente con enfermedad severa. El sexo masculino está estrictamente relacionado a mayor número de muertes en estudios publicados en Estados Unidos, China, Italia. (23) (8)

Algunos hallazgos laboratoriales han sido identificados y asociados como factores de mal pronóstico en la enfermedad por Sars-CoV-2, dentro de los que se encuentran:

- ✓ Linfopenia
- ✓ Trombocitopenia
- ✓ Aumento de las enzimas hepáticas (AST/ALT)
- ✓ Aumento LDH (lactato deshidrogenasa)
- ✓ Aumento de los marcadores inflamatorios (PCR, Ferritina)
- ✓ Aumento del Dímero-D
- ✓ Prolongación de los tiempos de coagulación
- ✓ Aumento CPK
- ✓ Lesión Renal Aguda (16)

Algunos factores genéticos del huésped han sido evaluados y asociados a enfermedad severa. Un estudio realizado en 1980 pacientes con Sars-CoV-2 y enfermedad severa (con falla ventilatoria) en siete hospitales en Italia y España se encontró una asociación entre polimorfismos en los genes que traducen proteínas para el grupo ABO y se asoció un mayor riesgo del grupo sanguíneo A con falla ventilatoria. (24)

El impacto de la edad en los pacientes con Sars-CoV-2 ha sido uno de los temas más estudiados desde el inicio de la pandemia. Se ha relacionado la incidencia de una enfermedad más severa con edad avanzada, sumando a esto las comorbilidades que las personas de edad avanzada pueden presentar, sobre todo enfermedad cardiovascular. En varios estudios de cohorte con pacientes hospitalizados por Sars-CoV-2, la edad media se encontraba entre 49 y 56 años. (25) (26) (27)

En un reporte publicado por la CDC de China, donde se evaluaron a 44,500 pacientes con infección confirmada, el 87% de los pacientes afectados se encontraban dentro de la edad de 30-79 años. (25) (26) (27) También se ha evaluado y relacionado el aumento en el porcentaje de hospitalizaciones con el subsecuente aumento en la edad de los pacientes. Se encontró que 1% de los pacientes ingresados eran entre 20-29 años, 4% entre 50-59 y n 18% en pacientes mayores a los 80 años. (28)

Claramente la mortalidad se asocia a la edad avanzada, según el reporte realizado por la CDC de China, la tasa de mortalidad estaba entre 8-15% entre los pacientes de los 70-79 años y los mayores a 80 años. (14) (23) (20) (29) Inglaterra llevo a cabo un análisis del riesgo de muerte en individuos mayores de 80 años donde se encontró que existía veinte veces mayor riesgo de muerte en comparación a individuos de 50-59 años. (29)

Durante los meses de febrero y marzo, se recopiló información en Estados Unidos de 2449 pacientes que fueron diagnosticados con Sars-CoV-2. Se encontró que un total de 67% de los pacientes eran >45 años. La mortalidad siempre se mantuvo elevada en pacientes mayores de edad, siendo el 80% de las muertes en individuos mayores de 65 años de edad. (30)

XII. Manifestaciones Clínicas

El periodo de incubación del virus del Sars-CoV-2 ronda generalmente entre los catorce días, en donde la mayoría de los síntomas se desarrollan entre los pacientes entre el cuarto al quinto día. (1) En un estudio realizado en China donde se evaluaron 1099 pacientes con infección sintomática confirmada por Sars-CoV-2, la media del periodo de incubación se encontraba en 4 días. (31)

Dentro de las presentaciones clínicas en la enfermedad por Sars-CoV-2, la neumonía es la manifestación mas frecuente y seria de la enfermedad. Las características clínicas que son compatibles con neumonía por covid incluyen una variedad de síntomas como fiebre, tos, disnea; así como los infiltrados radiológicamente compatibles por Sars-CoV-2 en imágenes. (25) (26) (31) Existen otro sin numero de síntomas respiratorios de la vía aérea superior que se pueden presentar en la enfermedad por Sars-CoV-2, como anosmia o disgeusia, aunque no son específicos de la enfermedad. (32)

Según el reporte realizado por la CDC de Estados Unidos, incluyendo 370,000 casos confirmados con síntomas, el porcentaje de síntomas se distribuyo de la siguiente manera (22):

- ✓ Tos en un 50%
- ✓ Fiebre (>38 grados Celsius) en 43%
- ✓ Mialgias en un 36%
- ✓ Cefalea en 34%
- ✓ Disnea en 29%
- ✓ Disfagia/Odinofagia en 20%
- ✓ Diarrea en 19%
- ✓ Nausea/vómitos en 12%
- ✓ Rinorrea, dolor abdominal, alteraciones del gusto/olor en menos del 10% cada una

La fiebre sigue siendo un tema discutible en cuanto a su presentación en los diferentes cursos clínicos de los pacientes con Sars-CoV-2. En un estudio publicado en China, donde se estudiaron todos los pacientes ingresados con sospecha de la enfermedad, se encontró que la mayoría de los pacientes presentaban fiebre (98%), pero un 20% de ellos presentaban febrícula (<38 grados Celsius). (25)

En otro estudio publicado en China incluyendo 1099 pacientes de Wuhan y sus áreas aledañas, la fiebre (temperatura axilar >37.5 grados Celsius) solamente se encontró en un 44% del total de pacientes al momento del ingreso, pero un 89% del total de pacientes presentaron fiebre durante su tiempo intrahospitalario. (31) En comparación a un estudio publicado en la ciudad de Nueva York, de los 5000 pacientes hospitalizados, solamente un 31% tenían fiebre al momento de la presentación. (23)

Las alteraciones del gusto y el olfato son síntomas que se han reportado con mucha frecuencia alrededor del mundo durante la pandemia del Sars-CoV-2. En un metaanálisis de 10 estudios observacionales la prevalencia de alteraciones olfatorias fue del 52%, así como alteraciones del gusto en un 44% (33). En una encuesta realizada a 202 pacientes manejados ambulatoriamente en Italia, 64% reportaron alteraciones en el gusto u olfato, un 26% de ellos siendo alteraciones severas. Un 3% reportando estas alteraciones como su único síntoma y un 12% que fue su primer síntoma. (34)

La prevalencia de alteraciones del olfato o del gusto de manera objetiva son mucho menores que las reportadas por los diferentes pacientes, lo cual tiene mucha importancia estadística. En otro estudio publicado en Italia, un 38% de los 86 pacientes que reportaban alteraciones olfatorias o el gusto (anosmia/disgeusia) tenían una prueba de olfato y gusto normal. (35) Estas alteraciones no parecen ser permanentes ya que un 89% de pacientes que habían reportado alteraciones recuperaron sus funciones a las cuatro semanas, según un estudio realizado en Italia. (36)

La sintomatología gastrointestinal no compone una parte significativa en la clínica principal que presentan los pacientes con enfermedad por Sars-CoV-2, aunque si son reportados. En una revisión sistemática llevada a cabo en Hong Kong en donde se estudiaron 59 pacientes, se encontró una prevalencia de sintomatología gastrointestinal en un 18%, distribuidos de la siguiente manera (25) (27) (37) (38):

- ✓ Diarrea 13%
- ✓ Nausea/Vomito 10%
- ✓ Dolor abdominal 9%

Los hallazgos dermatológicos son pobremente caracterizados en pacientes con la enfermedad de Sars-CoV-2. Existen numerosos reportes de casos con lesiones maculopapulares, urticarias, erupciones vesiculares y reticulares transitorias. (39)

XII.I Curso de la enfermedad y complicaciones

Como ya lo hemos descrito previamente, el espectro de severidad de la enfermedad va desde un curso leve hasta el curso crítico. Algunos pacientes que inicialmente presentaron síntomas leves pueden progresar a enfermedad severa en el curso de una semana. En un estudio realizado en 138 pacientes hospitalizados en Wuhan por neumonía secundaria a Sars-CoV-2, la disnea se desarrollo luego de una media de 5 días desde el inicio del primer síntoma, mientras que la admisión hospitalaria ocurrió luego de una media de 7 días después del inicio de los síntomas. (27)

XII.II Insuficiencia Respiratoria

El Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda o mejor conocido por sus siglas en ingles, ARDS, es la complicación más frecuente y severa en pacientes con Sars-CoV-2, manifestándose luego del inicio de la disnea. En el estudio publicado en Wuhan, ARDS se desarrollo en un 20% en una media de ocho días luego del inicio de los síntomas, con un 13% de ellos requiriendo ventilación mecánica invasiva. (27)

En estudios realizados en Estados Unidos, especialmente en Nueva York, epicentro de la enfermedad, se concluyo que del 12-24% de los pacientes hospitalizados requieren ventilación mecánica. (23) (19)

XII.III Complicaciones cardiacas y cardiovasculares

Entre otras complicaciones cardiovasculares relacionadas con la enfermedad de Sars-CoV-2 se encuentran las arritmias, injuria cardiaca aguda y el choque. En un estudio publicado donde se evaluaron 138 pacientes hospitalizados con neumonía por Sars-CoV-2 en Wuhan, el 17% de los pacientes desarrollaron arritmias cardiacas, un 7% lesión cardiaca aguda y un 9% choque cardiogénico. (27) A comparación de un estudio realizado en el estado de Washington, donde se evaluaron 21 pacientes con enfermedad severa, 1/3 de ellos desarrollaron miocardiopatía. (40)

Los pacientes que se presentan con evidencia de injuria miocárdica suelen acudir con la sintomatología típica de Sars-CoV-2 al igual que los signos tales como fiebre, tos, disnea, junto a los hallazgos tomográficos compatibles con COVID. No obstante, algunos suelen presentarse con evidencia de injuria miocárdica como palpitaciones o dolor torácico. (41) (42)

La frecuencia de injuria miocárdica, la cual se ve reflejada por una elevación en los biomarcadores cardiacos (troponinas) varía entre los pacientes hospitalizados por Sars-CoV-2, variando entre el 7-28% (43) (44). Se ha encontrado una asociación entre la enfermedad severa con la injuria miocárdica, dando una pauta para un peor pronostico en estos pacientes.

En el estudio descrito anteriormente realizado en Wuhan, China donde se analizo el caso de 416 pacientes hospitalizados donde el 19.7% tenían una elevación por arriba del percentil 99 de la Troponina I. Se encontró una asociación entre la elevación de este biomarcador cardiaco con edad avanzada y la presencia de un mayor numero de comorbilidades, dentro de las cuales se encuentra la Insuficiencia Cardiaca Congestiva, donde es frecuente encontrar la elevación de las enzimas cardiacas. (43) La tasa de mortalidad también era mayor en pacientes con injuria miocárdica en comparación con aquellos pacientes que no la presentaban (51% versus 4.5%). (43)

XII.IV Insuficiencia Cardíaca Congestiva

Existen dos conceptos importantes que se deben buscar en cuanto al tema de la insuficiencia cardíaca y su relación con la enfermedad por Sars-CoV-2, los cuales son la insuficiencia cardíaca crónica versus la aguda. La evidencia es limitada en este sentido. Se realizó un estudio retrospectivo de 799 pacientes hospitalizados por Sars-CoV-2 en Wuhan, donde se encontró falla cardíaca como una complicación en el 49% de los pacientes que fallecieron y 3% en aquellos que lograron recuperarse. (45)

En numerosos estudios de series de casos, no se logró documentar la incidencia de falla cardíaca aguda, pero sí se logró identificar elevaciones en los péptidos natriureticos, especialmente el ProBNP, especialmente en aquellos donde se documentó algún tipo de injuria miocárdica. La falla cardíaca puede ser precipitada por condiciones o comorbilidades cardiovasculares preexistentes que probablemente no habían sido identificadas. Algunas de las comorbilidades que pudiesen ser de alto riesgo son hipertensión arterial, enfermedad coronaria o cardiopatía hipertensiva. (16)

XII.V Complicaciones Tromboembólicas

Una de las complicaciones más estudiadas y con mayor importancia para el pronóstico de los pacientes afectados por Sars-CoV-2 son las complicaciones tromboembólicas, que incluso se pueden presentar en pacientes sin factores de riesgo. (46) (47)

La patogénesis de las complicaciones tromboembólicas secundarias a esta infección aun no se ha podido comprender en su totalidad. Se toma como hipótesis que se trata de un estado de hipercoagulabilidad, explicada fácilmente por la triada de Virchow que incluye la lesión endotelial, estasis sanguínea y la hipercoagulabilidad. El estado de hipercoagulabilidad ha sido demostrado mediante exámenes complementarios midiendo los niveles de Factor VIII, fibrinógeno, micropartículas protrombóticas y la hiperviscosidad. (48) (49)

La anomalía en la coagulación ha sido documentada en múltiples estudios realizados en pacientes que se mantuvieron ingresados en unidades de cuidados

intensivos. La anormalidad mas predominante en las poblaciones estudiadas sugiere un estado de hipercoagulabilidad, aumentando el riesgo de tromboembolismo venoso. Se le ha dado el término de coagulopatía asociada al COVID-19, siendo distinto a la coagulación intravascular diseminada, aunque esta se ha encontrado en algunos pacientes en estado de enfermedad crítico. (50)

Niveles elevados de Dímero D han sido observados y correlacionados con la severidad de la enfermedad debido a que el Dímero D es un producto de la degradación de fibrina, lo cual se interpreta e indica que se está generando mas trombina y la fibrina se está dilucionando por la plasmina. Cabe recalcar que los niveles altos de Dímero D se pueden presentar en individuos con enfermedad aguda o complicaciones de patologías infecciosas o inflamatorias. Igualmente, los anticuerpos antifosfolipidos pueden prolongar el TPT, presentes en infecciones virales. (51) (52)

En un estudio realizado 24 pacientes que habían sido ingresados la unidad de cuidados intensivos por Sars-CoV-2, se les tomo muestras sanguíneas que luego fueron evaluados con tromboelastografía. Los parámetros encontrados con consistentes con un estado de hipercoagulabilidad, lo cual no es compatible con coagulación intravascular diseminada. Se encontró un TP y TPT normal o levemente prolongado, un conteo plaquetario normal o aumentado, fibrinógeno aumentado y Dímero D aumentado, todo compatible con un estado proinflamatorio/protrombótico. (48) (50)

Para diferenciar la coagulopatía asociada por COVID de la coagulación intravascular diseminada debido a que la coagulopatía por COVID es mas asociada a un estado proinflamatorio, siendo su hallazgo clínico mas común la trombosis, a diferencia de la CID que es el sangrado secundario a una coagulopatía por consumo. Otra de las diferencias más notables es la elevación del fibrinógeno en la coagulopatía asociada a COVID, así como elevación de la actividad del factor VIII. (51)

Para diferenciar una coagulación intravascular diseminada descompensada es asociada a un nivel bajo de fibrinógeno debido al consumo de los factores de coagulación que ocurren. En un estudio realizado en 2 hospitales universitarios en Holanda, donde se

estudio la incidencia de tromboembolismo pulmonar, TVP, evento cerebrovascular isquémico, Infarto agudo del miocardio o embolismos arteriales en pacientes confirmados con COVID-19 admitidos a la UCI, aun cuando estos pacientes recibían trombopprofilaxis, un 31% del total de los pacientes presentaron complicaciones tromboembólicas, siendo el tromboembolismo pulmonar, la complicación más común (81%). (54)

El tromboembolismo venoso, el cual comprende la trombosis venosa profunda y el tromboembolismo pulmonar, son comunes en pacientes con enfermedad crítica por Sars-CoV-2, observándose su incidencia incluso en un tercio de los pacientes ingresados en la unidad de cuidados intensivos, aun cuando estos reciben dosis profilácticas de anticoagulantes.

En un estudio que involucró 3000 pacientes ingresados, donde la mayoría recibió dosis profilácticas de anticoagulantes, algunos factores de riesgo para tromboembolismo venoso fueron la edad avanzada, sexo masculino, raza hispana, enfermedad coronaria, cardiopatía isquémica y Dímero D elevado. La tromboembolia venosa esta asociada a un aumento de la mortalidad. (52)

En una evaluación hecha post mortem en 21 individuos con Sars-CoV-2, se encontró el hallazgo de tromboembolismo pulmonar en cuatro de ellos, con microtrombos en los capilares alveolares en un 45%. En tres de ellos se encontró la evidencia de trombosis microangiopática con depósitos de trombos de fibrina en los capilares glomerulares. Entre estos pacientes estudiados se encontró también ciertos factores de riesgo tales como una edad promedio de 56 años, la mayoría tenían al menos, obesidad grado I, enfermedad cardiovascular, diabetes mellitus. (53)

En otra evaluación post mortem de 12 individuos con Sars-CoV-2, se encontró presencia de trombosis venosa profunda en 58% de los pacientes. De estos individuos, el 100% de ellos tenían involucrados ambos miembros inferiores, descartando de que esta patología estaba presente antes de desarrollar la infección por COVID-19. De estos individuos, al evaluar la histología pulmonar se encontró en un 42% evidencia

de trombosis. El total de pacientes tenía comorbilidades, incluso en algunos que se logro recopilar información de exámenes laboratoriales, en algunos se encontraban valores extremadamente elevados de niveles de Dímero D. (54)

En un estudio publicado en Mayo del presente año, donde se evaluaron 7 pulmones en una autopsia realizada a pacientes que fallecieron debido al Sars-CoV-2 comparándolos a otros 7 pulmones de pacientes fallecidos secundario a SDRA por Influenza y otros 10 especímenes de pacientes que no tuvieron infección pulmonar se encontró lesiones endoteliales severas (endotelitis), trombosis difusa con microangiopatía y micro trombosis capilares alveolares con aumento de la angiogénesis, lo cual confirma que el componente de lesión es compatible con un estado de hipercoagulabilidad. (58)

En la unidad de cuidados intensivos, se han reportado alta incidencia de complicaciones tromboembólicas, las cuales varían entre 20-43%, siendo la complicación principal la tromboembolia pulmonar, incluso cuando se utilizan dosis profilácticas de anticoagulación. En un estudio publicado en la revista JAMA, donde se evaluaron las complicaciones tromboembólicas en pacientes hospitalizados en Nueva York, el cual incluyó a 829 pacientes en UCI, se reportó tromboembolismo venoso en un 13.6% de los pacientes, de estos, un 6.2% correspondían a tromboembolismo pulmonar, rangos bajos comparados a estudios publicados anteriormente en otros artículos. La razón de esto puede atribuirse a la nueva evidencia que estaba disponible en esos momentos, instando al uso mas agresivo de la anticoagulación. (59)

Estudios publicados en meses anteriores a Mayo, reportando en múltiples ocasiones porcentajes de incidencia de complicaciones tromboembólicas que se encontraban entre 22-39%, incluso con dosis profilácticas estándares de anticoagulación. Esto confirma la necesidad imperativa de aumentar las dosis de anticoagulación a dosis altas profilácticas o incluso terapéuticas para evitar la incidencia alta de complicaciones. (60) (61)

En pacientes que se encuentran hospitalizados, pero no en la Unidad de Cuidados Intensivos se han reportado casos de tromboembolia venosa, pero con menor

incidencia. En un estudio realizado a 2505 pacientes que no eran de UCI, se reporto tromboembolia venosa en 3.6%. (55)

Los eventos trombóticos arteriales también han sido reportados, incluyendo eventos cerebrovasculares. En un estudio realizado con 3334 pacientes (829 siendo pacientes en UCI y 2505 no UCI), se reportaron eventos cerebrovasculares isquémicos en un 1.6% e infartos agudos del miocardio en 8.9%. Los factores de riesgo asociados a estos eventos incluyen la edad avanzada, masculinos, hispano, historia de enfermedad cardiovascular y un Dímero D >230ng/ml al momento de la presentación clínica. (55)

En reportes de autopsia realizado en algunos individuos que murieron por la enfermedad, se ha demostrado la evidencia de trombosis microvascular en los pulmones. La fisiopatología detrás de estos hallazgos aun no ha sido explicables, pero se sospecha que depende de la hipercoagulabilidad, la lesión endotelial directa u otros procesos que aún siguen en estudio. (50) (56)

El sangrado es menos común que las complicaciones trombóticas que se presentan en la enfermedad, pero podría suceder especialmente en aquellos pacientes que estén con tratamiento anticoagulante. En un estudio donde se evaluaron las complicaciones trombóticas de 25 pacientes en UCI con Sars-CoV-2, uno de ellos tenia evidencia de hemorragia intracraneal, por lo cual se debe valorar riesgo/beneficio para el uso de una terapia anticoagulante más agresiva. (64)

Todos los pacientes que están siendo manejados en un ambiente intrahospitalario se les deberá realizar los siguientes exámenes para evaluación de posibles alteraciones hemostáticas:

- ✓ Hemograma completo que incluya conteo plaquetario
- ✓ Tiempos de coagulación (TP, TPT, INR)
- ✓ Fibrinógeno
- ✓ Dímero D

Dentro de las alteraciones que se esperan según las complicaciones de la enfermedad se destacan los niveles altos de Dímero D, Fibrinógeno elevado, tiempos de

coagulación dentro de los parámetros normales o levemente prolongados y un conteo plaquetario normal o con una ligera trombocitosis. (65)

XII.VI Complicaciones Inflamatorias

Algunos de los pacientes que desarrollan enfermedad severa presentan evidencia laboratorial de una respuesta inflamatoria exagerada, conocida como “tormenta de citoquinas”, que suelen presentarse clínicamente como fiebres persistentes, elevación de los biomarcadores inflamatorios (Dímero D, Ferritina), citoquinas proinflamatorias, asociándose a enfermedad crítica y potencialmente fatal. (25) (57)

(58) Incluso dentro de las complicaciones inflamatorias se han mencionado casos del Síndrome de Guillain-Barre, el cual suele presentarse entre el 5-10 día posterior al inicio de la sintomatología. (58) En algunas partes del mundo se han reportado casos de síndromes inflamatorios multisistémicos que suelen verse similares a ciertas vasculitis tales como Enfermedad de Kawasaki en población pediátrica afectada por el SARS-CoV-2.

XII.VII Infecciones Secundarias

Las infecciones secundarias es un tema que se debe considerar en estos pacientes, ya que muchos esquemas de tratamiento incluyen antibióticos de amplio espectro, con intención de cubrir patógenos comunes en el tracto respiratorio. En un metaanálisis realizado de 9 estudios, la mayoría siendo de China, el porcentaje reportado de coinfecciones bacterianas o fúngicas fue del 8% (60) Varios reportes han descrito aspergilosis invasiva en pacientes con Síndrome de Distress Respiratorio Agudo. En un estudio prospectivo de 108 pacientes en ventilación mecánica por COVID en Italia, se diagnosticó Aspergilosis en 28% de los pacientes por lavado broncoalveolar. (61)

XII.VIII Complicaciones Neurológicas

Las complicaciones neurológicas son comunes en los pacientes afectados por la enfermedad del Sars-CoV-2, presentándose en aproximadamente la mitad de los pacientes hospitalizados. Algunas de las formas de presentación clínica más común de las complicaciones neurológicas son con síntomas como la cefalea, mareos, mialgias, alteración del estado de conciencia, alteraciones en el gusto/olfato, debilidad, eventos cerebrovasculares y convulsiones. Entre más grave se encuentre el paciente, existe una mayor proporción de complicaciones neurológicas. (71)

La anosmia y disgeusia se ha reportado como uno de los síntomas tempranos más comunes en pacientes afectados con COVID-19, incluso reportándose en el 80% de los pacientes. Estos síntomas se pueden incluso presentar en ausencia de otros síntomas respiratorios superiores como la congestión nasal. (35)

En estudios donde se han realizado Resonancias Magnéticas a pacientes afectados se han encontrado anomalías en la señalización de uno o incluso ambos bulbos olfatorios, que luego de resolverse la enfermedad, estas alteraciones desaparecen. En esos mismos estudios realizados a estos pacientes, el daño causado parece ser mediado por patología microvascular como se había discutido previamente. El pronóstico a largo plazo aun no se ha podido explicar con claridad, pero en una serie de estudios se ha encontrado que un 44% de las personas afectadas recuperan su función olfatoria dentro de 8 días. (72)

La encefalopatía es muy común en pacientes que se encuentran en un estado delicado de la enfermedad, incluso presentándose en 2/3 de los pacientes con Síndrome de Distress Respiratorio según series de caso. (73) La hipoxemia en pacientes con enfermedad severa es probablemente el factor común para el desarrollo de esta complicación, aunque la etiología suele ser multifactorial. En una serie de 18 pacientes fallecidos afectados por COVID-19 que se encontraban encefalopáticos previo a su muerte, se reveló daño hipóxico-isquémico agudo, así como neuropatología crónica (arterioesclerosis, Alzheimer). (74)

La hipótesis más comúnmente discutida en cuanto a la fisiopatología de las complicaciones neurológicas es la inflamación, pero la evidencia en cuanto a esto es limitada. Los pacientes con encefalopatía por lo general no muestran datos de inflamación en estudios de neuroimagen o análisis de líquido cefalorraquídeo. Se ha discutido la posibilidad de una respuesta del sistema inmune aberrante con una cantidad de citoquinas proinflamatorias circulantes que puedan causar la sintomatología. (75)

Las características clínicas que se pueden presentar en pacientes varían desde delirium o agitación que requiera sedación en algunos casos; mientras que otros se presentan como una disminución en el nivel de consciencia. Algunos incluso pueden presentar convulsiones, pero se debe evaluar para descartar que no sean de etiología toxica-metabólica. (76)

La enfermedad cerebrovascular donde se incluye el evento cerebrovascular (comúnmente conocido como “infarto cerebral”) aparentemente es infrecuente en la población afectada por Covid-19. La incidencia de presentar un evento cerebrovascular isquémico asociado al COVID-19 en pacientes hospitalizados se encuentra entre 0.4- 2.7%. El riesgo de presentar infartos cerebrales varía según la severidad de presentación clínica de la enfermedad, siendo menos de 1% en pacientes con enfermedad leve y hasta un 6% en pacientes que desarrollan enfermedad severa según los estudios en serie que se realizaron al inicio de la pandemia. (71)

El momento en el cual se presentará el infarto cerebral se ha reportado que ocurre aproximadamente de una a tres semanas luego del inicio de los síntomas del COVID-19, siendo el infarto cerebral la razón principal de ingreso a una unidad hospitalaria solamente en una minoría de casos. (77) En una serie de casos realizado donde se evaluaron 32 pacientes hospitalizados en un hospital en Nueva York por infarto isquémico y COVID-19, el infarto fue la razón de admisión hospitalaria en un 44% de los casos.(77)

Ente los subtipos de eventos cerebrovasculares, el infarto isquémico es el mas reportado. La fisiopatología detrás de esta complicación es de causa criptogénica o atribuida a oclusión de vasos sanguíneos de grueso calibre mediante trombosis/oclusión, embolismo cardiogénico o disección arterial. (77) (78) Las trombosis del seno venoso, hemorragias intracerebrales o subaracnoideas han sido reportadas en series de estudios, pero con una menor incidencia al isquémico. Incluso se han reportado casos de hemorragia intraparenquimatosa y microangiopatía trombótica luego de realizar biopsias cerebrales post-mortem. (79)

La evidencia sugiere que las complicaciones neurológicas asociadas al COVID-19 se relacionan estrictamente con un estado de hipercoagulabilidad, reflejado laboratorialmente con incrementos significativos del Dímero D, más en aquellos que desarrollan enfermedad severa. (16)

XIII. Recuperación y secuelas a largo plazo

El tiempo de recuperación ha variado mucho dependiendo de las encuestas que se han aplicado en pacientes que han sido afectados por la enfermedad, también, tomando en cuenta el curso clínico de la enfermedad que cada paciente desarrollo. Según los informes emitidos por la OMS, el tiempo de recuperación promedio es de 2 semanas para infecciones leves y de tres a seis semanas para pacientes que desarrollaron enfermedad severa, según la información recopilada en China. (62)

En una encuesta aplicada en Estados Unidos a 350 pacientes afectados por la enfermedad, solamente un 39% de aquellos que habían sido hospitalizados reportaron un regreso a su estado de salud “basal” luego de un promedio de 14-21 luego de ser diagnosticados. (63) En comparación a una encuesta similar aplicada en Italia a 143 pacientes afectados, incluyendo 7 que habían recibido ventilación mecánica, solo un 13% de ellos reportaron estar libre de síntomas luego de una media de 60 días posterior al inicio de la sintomatología. (64)

Los síntomas persistentes mas comunes reportados en múltiples encuestas aplicadas incluyen fatiga (53%), disnea (43%), artralgias (27%), dolor torácico (22%). Incluso se ha recopilado información la cual indica que pacientes que desarrollaron enfermedad leve reportan síntomas persistentes. En una encuesta aplicada a 292 pacientes que fueron manejados ambulatoriamente, solamente un 65% reporto un regreso a su estado “basal” luego de un promedio de 14-21 días posterior al inicio de los síntomas. Cabe recalcar que la sintomatología persistente esta asociada a la presencia de comorbilidades. (65)

XIV. Hallazgos Laboratoriales

Los hallazgos laboratoriales han sido de mucha utilidad para entender la forma de presentación de la enfermedad, sirviendo de mucha utilidad para la orientación diagnóstica al momento de la evaluación de pacientes sospechosos. Los hallazgos laboratoriales más comunes incluyen Linfopenia, elevación de las pruebas de función hepática (TGO/TGP), elevación de los niveles de Lactato Deshidrogenasa, elevación de los marcadores inflamatorios (Ferritina, Proteína C Reactiva, Velocidad de Eritrosedimentación, así como anomalías en las pruebas de coagulación. (27) (37) (31)

De los hallazgos mas comunes se encuentra la Linfopenia, aun cuando el conteo total de glóbulos blancos puede ser variable según el caso. En un estudio donde se interpretaron los hallazgos de 393 pacientes adultos hospitalizados en Nueva York, un 90% de estos tenían un conteo de Linfocitos $<1500/\mu\text{L}$; Leucocitosis ($>10,000/\mu\text{L}$) así como Leucopenia ($<4000/\mu\text{L}$) donde cada uno se reportó en un 15% (37).

Anteriormente se discutió los factores de riesgo para un mal pronóstico o una evolución deletrea en pacientes afectados por la enfermedad. Muchos de los hallazgos encontrados, tales como una elevación significativa de los marcadores inflamatorios, linfopenia severa, elevación del Dímero D se han asociado a una enfermedad crítica y aumento de la mortalidad. (26)

XV. Hallazgos Imagenológicos

Los hallazgos en las radiografías de tórax pueden en algunas situaciones ser normales en la enfermedad leve o en las etapas iniciales de la enfermedad. Se realizó un estudio retrospectivo en Hong Kong donde se evaluaron 64 pacientes confirmados por Sars-CoV-2 donde se encontró que un 20% de estos pacientes no se les encontró ninguna anomalía radiográfica en ningún punto de la enfermedad. En los pacientes que se logran encontrar hallazgos radiológicos, los más comunes son el patrón en vidrio esmerilado, bilaterales, de distribución periférica, predominantes en los campos pulmonares inferiores. (66)

La tomografía axial computarizada simple de tórax suele tener una mayor sensibilidad y especificidad para encontrar hallazgos característicos de Sars-CoV-2, sin embargo, ninguno de estos puede servir para hacer un diagnóstico. Incluso, El Colegio Americano de Radiología recomienda no usar la TAC de tórax para tamizaje ni método diagnóstico, sino para la evaluación y manejo de pacientes hospitalizados. Los hallazgos se clasifican en típicos, intermedios o atípicos para Sars-CoV-2. (67)

En un estudio sistemático de tipo metaanálisis de una serie de estudios donde se evaluaron los hallazgos tomográficos de más de 2700 pacientes con Sars-CoV-2 encontraron los siguientes hallazgos con sus porcentajes: (68)

- ✓ Patrón en vidrio esmerilado en un 83%
- ✓ patrón en vidrio esmerilado con consolidaciones mixtas en 58%
- ✓ Engrosamiento pleural en 52%

- ✓ Engrosamiento septal interlobular en un 48%
- ✓ Broncograma aéreo en un 46%

Existen otra serie de hallazgos tomográficos que son menos comunes y que ante su presencia se deben considerar otra serie de posibilidades diagnosticas. Entre estos se encuentra el patrón de vidrio esmerilado con engrosamiento septal, bronquiectasias, derrame pleural, derrame pericárdico y linfadenopatía.

Cabe recalcar que estos hallazgos son altamente sensibles, pero no específicos para la enfermedad. En un estudio de 1014 pacientes realizados en Wuhan donde se les realizó RT-PCR y TAC de Tórax, hallazgos tomográficos considerados “positivos” tenía una sensibilidad del 97% al usar el RT-PCR como referencia. Sin embargo, la especificidad de esta modalidad diagnostica era de apenas 25%, debido a que estos hallazgos se pueden presentar con otras etiologías. (69)

Se realizó un estudio para comparar los hallazgos tomográficos de pacientes con Sars-CoV-2, tomando en cuenta los encontrados en 219 pacientes en China y 205 pacientes con otras causas de neumonía viral en Estados Unidos, se concluyó que los casos de COVID-19 eran mas probable de ser acompañados de patrón de vidrio esmerilado (91% vs 68), distribución periférica (80% vs 57%), engrosamiento vascular (59% vs 22%) pero hallazgos tales como una distribución central, broncograma aéreo, engrosamiento pleural, derrame pleural y linfadenopatía eran más atribuibles a otras etiologías de neumonía. (70)

XVI. Conclusiones

- ✓ La enfermedad causada por el Sars-CoV-2 tiene un espectro clínico amplio, variando su modo de presentación desde la enfermedad leve, moderada hasta la enfermedad severa que incluso puede llevar a la muerte. Luego de realizarse múltiples análisis de estudios en donde se busca clasificar la presentación de la enfermedad, se ha logrado concluir que el 80% de afectados por la enfermedad desarrollaran un curso leve de enfermedad.
- ✓ El curso leve de la enfermedad es definido por presentar síntomas inespecíficos para la enfermedad tales como fiebre, tos, congestión nasal, mialgias, artralgias, síntomas gastrointestinales y en algunos casos, síntomas mas específicos para la enfermedad como anosmia o disgeusia. La tasa de mortalidad ha variado con el tiempo, siendo en el inicio de la pandemia en países como Italia alrededor de un 7%, comparándolo a las tasas actuales hasta la fecha (agosto 2020) donde ha disminuido a un 3-5%.
- ✓ El curso de la enfermedad moderada a moderada/severa puede diferenciarse de la enfermedad leve por la presentación de sintomatología la cual se torna persistente y que se acompañan de dos síntomas en especial, la tos y disnea. Para lograr diferenciar la enfermedad severa de la moderada/leve es cuando estos síntomas requieren atención hospitalaria, especialmente la administración de oxígeno suplementario. La enfermedad crítica es aquella donde los pacientes requieren de intervención avanzada como ventilación mecánica invasiva y de complicaciones como choque, falla multiorganica, etc.
- ✓ En cuanto al riesgo que poseen los pacientes infectados pero asintomáticos se han hecho numerosos estudios para determinar si existe riesgo de transmisión o no entre estos pacientes y los resultados han sido controversiales pero arrojando hacia la conclusión que debido a las cargas virales encontrados en pacientes asintomáticos, si puede existir la diseminación del virus.

Para el desarrollo de la enfermedad se estudiaron los diferentes factores de riesgo asociados a una mayor tasa de complicaciones por la enfermedad. Dentro de los principales factores de riesgo o comúnmente llamados comorbilidades para un curso de enfermedad complicada se encuentran la enfermedad cardiovascular, incluyendo la hipertensión arterial y enfermedad coronaria, el ser mayor de edad (>60 años), sexo masculino, la diabetes mellitus, la obesidad, la enfermedad renal y por último, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

El poseer alguna de esta enfermedad aumenta significativamente el riesgo de sufrir un curso complicado de la enfermedad, sumándose entre ellas si el paciente llega a presentar más de un factor de riesgo. En algunos casos donde el paciente posee múltiples comorbilidades las tasas de mortalidad pueden llegar a niveles tan altos como el 30%.

- ✓ Las complicaciones por la enfermedad del Sars-CoV-2 son variables y la mayoría de ellas pueden ocasionar la muerte e incluso llevar al paciente a sufrir secuelas a corto, mediano y largo plazo. Dentro de las complicaciones de la enfermedad se encuentran:
 - Insuficiencia respiratoria comúnmente conocida como ARDS
 - Complicaciones cardiovasculares tales como miocarditis, síndromes coronarios, pericarditis, insuficiencia cardíaca aguda
 - Complicaciones tromboembólicas como trombosis venosa profunda, tromboembolia pulmonar, etc
 - Complicaciones neurológicas como eventos cerebrovasculares isquémicos y hemorrágicos, encefalitis o meningitis, casos aislados del Síndrome de Guillain Barre
 - Infecciones secundarias
 - Complicaciones inflamatorias que incluso se han documentado en poblaciones pediátricas

- ✓ Los hallazgos laboratoriales son una parte importante en el estudio de los casos por Sars-CoV-2 ya que nos ayudan a buscar factores de mal pronóstico

dependiendo de los valores obtenidos en ciertas pruebas. Para el estudio de los pacientes afectados por esta enfermedad se deben solicitar un Hemograma, química sanguínea donde se piden los “marcadores inflamatorios” tales como VES, PCR, LDH, Ferritina, Pruebas de función hepática, Dimero D, Procalcitonina. Los hallazgos mas comúnmente obtenidos son los siguientes:

- Leucocitosis o leucopenia
 - Linfopenia
 - Elevación de todos los marcadores inflamatorios
 - Elevación de la procalcitonina en los casos de existir sobreinfección bacteriana
- ✓ Los estudios imagenológicos nos sirven en muchas situaciones para buscar patrones radiológicos comúnmente encontrados en la enfermedad, especialmente en ambientes laborales donde no se puede contar con una prueba de rt-PCR que nos pueda confirmar el diagnóstico, por lo que en esos casos el diagnóstico se lleva a cabo por hallazgos clínicos, laboratoriales e imagenológicos. Entre los hallazgos imagenológicos más comunes al realizar unos rayos x de tórax o una tomografía axial computarizada simple de tórax están:
- Patrón en vidrio esmerilado en un 83%
 - patrón en vidrio esmerilado con consolidaciones mixtas en 58%
 - Engrosamiento pleural en 52%
 - Engrosamiento septal interlobular en un 48%
 - Broncograma aéreo en un 46%
- ✓ Las secuelas a corto, mediano y largo plazo se han estado estudiando ya que en una porción importante de la población se han observado estos casos. Dentro de las principales secuelas documentadas están la fatiga, disnea, artralgias e incluso dolor torácico. El tiempo de recuperación ha sido en promedio de 2-3

semanas para los casos de enfermedad leve y hasta de 6 semana o incluso mas en pacientes que desarrollaron enfermedad severa o critica. Se ha estudiado que incluso en pacientes manejados ambulatoriamente, solamente un 65% de ellos refieren un regreso a su estado “basal” de salud luego de sufrir la enfermedad. En pacientes que han recibieron ventilación mecánica, apenas un 13% de ellos refieren estar libre de síntomas tras recuperarse de la enfermedad.

XVII. Recomendaciones

1. Se recomienda a la SESAL realizar un cuadro para calificar cada paciente según la severidad de la enfermedad para así poder tomar decisiones adecuadas para cada caso.
2. Se recomienda a la SESAL contar con un protocolo de identificación y manejo para cada caso de Sars-CoV-2 según su grado de severidad.
3. Se recomienda la FCS de UNITEC incluir esta revisión bibliográfica para el estudio de la enfermedad y sus características clínicas.
4. Se recomienda a la SESAL la pronta instauración de un programa de reintegración de pacientes los cuales sufren de alguna de las secuelas por la enfermedad del Sars-CoV-2.

XVIII. Anexos

Export to Powerpoint Full View Feedback Bookmark

© 2020 UpToDate, Inc. and/or its affiliates. All Rights Reserved.

Comorbidities the CDC classifies as established or possible risk factors for severe COVID-19^[1,2]

Established risk factors
▪ Cancer
▪ Chronic kidney disease
▪ Chronic obstructive pulmonary disease
▪ Immunocompromised state from solid organ transplant
▪ Obesity (body mass index ≥ 30)
▪ Serious cardiovascular disease
• Heart failure
• Coronary artery disease
• Cardiomyopathies
▪ Sickle cell disease
▪ Type 2 diabetes mellitus

Ilustración 1. Posibles riesgos por COVID-19

Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Who Is at Increased Risk for Severe Illness? - People of Any Age with Underlying Medical Conditions. Centers for Disease Control and Prevention. Available at: <http://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-with-medical-conditions.html> (Accessed on June 26, 2020).

Possible risk factors
▪ Asthma (moderate to severe)
▪ Cerebrovascular disease (affects blood vessels and blood supply to the brain)
▪ Cystic fibrosis
▪ Hypertension or high blood pressure
▪ Immunocompromised state from hematopoietic cell transplant, HIV, use of corticosteroids or other immunosuppressing agents, other immunodeficiencies
▪ Neurologic conditions, such as dementia
▪ Liver disease
▪ Pregnancy
▪ Pulmonary fibrosis (having damaged or scarred lung tissue)
▪ Smoking
▪ Thalassemia (a type of blood disorder)
▪ Type 1 diabetes mellitus

These comorbidities are associated with severe COVID-19 in patients of all ages. The evidence for the comorbidities listed as established risk factors is more consistent and extensive than that for the comorbidities listed as possible risk factors. Risk of severe disease also rises steadily with age. Children who are medically complex, who have neurologic, genetic, metabolic conditions, or who have congenital heart disease are also at higher risk for severe COVID-19 than other children.

1. *Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Evidence used to update the list of underlying medical conditions that increase a person's risk of severe illness from COVID-19. Centers for Disease Control and Prevention. Available at: <http://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/evidence-table.html> (Accessed on June 26, 2020).*

Ilustración 2. Riesgos por COVID-19

Symptoms that may be seen in patients with COVID-19
▪ Fever
▪ Cough
▪ Dyspnea (new or worsening over baseline)
▪ Anosmia or other smell abnormalities
▪ Ageusia or other taste abnormalities
▪ Sore throat
▪ Myalgias
▪ Chills/rigors
▪ Headache
▪ Rhinorrhea and/or nasal congestion
▪ Nausea/vomiting
▪ Diarrhea
▪ Fatigue
▪ Confusion
▪ Chest pain or pressure

Ilustración 3. Síntomas en pacientes por COVID-19

Laboratory features associated with severe COVID-19^[1-6]

Abnormality	Possible threshold
Elevations in:	
▪ D-dimer	>1000 ng/mL (normal range: <500 ng/mL)
▪ CRP	>100 mg/L (normal range: <8.0 mg/L)
▪ LDH	>245 units/L (normal range: 110 to 210 units/L)
▪ Troponin	>2× the upper limit of normal (normal range for troponin T high sensitivity: females 0 to 9 ng/L; males 0 to 14 ng/L)
▪ Ferritin	>500 mcg/L (normal range: females 10 to 200 mcg/L; males 30 to 300 mcg/L)
▪ CPK	>2× the upper limit of normal (normal range: 40 to 150 units/L)
Decrease in:	
▪ Absolute lymphocyte count	<800/microL (normal range for age ≥21 years: 1800 to 7700/microL)

Although these laboratory features are associated with severe disease in patients with COVID-19, they have not been clearly demonstrated to have prognostic value. We use the thresholds listed above to identify patients who may be at risk for severe disease; they are extrapolated from published cohort data and individualized to the reference values used at our laboratory. However, the specific thresholds are not well established and may not be applicable if laboratories use other reference values.

1. Guan WY, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020.
2. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395:497.
3. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020; 395:1054.

Ilustración 4. Características de laboratorio por COVID-19

Routine screening CT for diagnosis or exclusion of COVID-19 is currently not recommended by most professional organizations or the US Centers for Disease Control and Prevention

COVID-19 pneumonia imaging classification	Rationale	CT findings	Suggested reporting language
Typical appearance	Commonly reported imaging features of greater specificity for COVID-19 pneumonia.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Peripheral, bilateral, GGO with or without consolidation or visible intralobular lines ("crazy-paving") ▪ Multifocal GGO of rounded morphology with or without consolidation or visible intralobular lines ("crazy-paving") ▪ Reverse halo sign or other findings of organizing pneumonia (seen later in the disease) 	"Commonly reported imaging features of (COVID-19) pneumonia are present. Other processes such as influenza pneumonia and organizing pneumonia, as can be seen with drug toxicity and connective tissue disease, can cause a similar imaging pattern."
Indeterminate appearance	Nonspecific imaging features of COVID-19 pneumonia.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Absence of typical features AND Presence of: <ul style="list-style-type: none"> • Multifocal, diffuse, perihilar, or unilateral GGO with or without consolidation lacking a specific distribution and are non-rounded or non-peripheral. • Few very small GGO with a non-rounded and non-peripheral distribution. 	"Imaging features can be seen with (COVID-19) pneumonia, though are nonspecific and can occur with a variety of infectious and noninfectious processes."
Atypical appearance	Uncommonly or not reported features of COVID-19 pneumonia.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Absence of typical or indeterminate features AND Presence of: <ul style="list-style-type: none"> • Isolated lobar or segmental consolidation without GGO • Discrete small nodules (centrilobular, "tree-in-bud") • Lung cavitation • Smooth interlobular septal thickening with pleural effusion 	"Imaging features are atypical or uncommonly reported for (COVID-19) pneumonia. Alternative diagnoses should be considered."
Negative for pneumonia	No features of pneumonia.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ No CT features to suggest pneumonia. 	"No CT findings present to indicate pneumonia. (NOTE: CT may be negative in the early stages of COVID-19.)"

NOTES:

1. Inclusion in a report of items noted in parenthesis in the Suggested reporting language column may depend upon clinical suspicion, local prevalence, patient status as a PUI, and local procedures regarding reporting.
2. CT is not a substitute for RT-PCR, consider testing according to local recommendations and procedures for and availability of RT-PCR.

Proposed reporting language for CT findings related to COVID-19, including rationale, CT findings, and suggested reporting language for each category. Associated CT findings for each category are based upon available literature at the time of writing in March 2020, noting the retrospective nature of many reports, including biases related to patient selection in cohort studies, examination timing, and other potential confounders.

COVID-19: coronavirus disease 2019; CT: computed tomography; GGO: ground-glass opacity; PUI: person under investigation; RT-PCR: reverse transcription polymerase chain reaction.

From: Simpson S, Kay FU, Abbara S, et al. Radiological Society of North America Expert Consensus Statement on Reporting Chest CT Findings Related to COVID-19. Endorsed by the Society of Thoracic Radiology, the American College of Radiology, and RSNA. Radiology: Cardiothoracic Imaging 2020. Copyright © 2020 Radiological Society of North America. Available at: <https://pubs.rsna.org/doi/10.1148/ryct.2020200152> (Accessed on April 6, 2020). Reproduced under the terms of the [Creative Commons Attribution License](#).

Ilustración 5. Diagnóstico de COVID-19

XIX. Bibliografía

2. Chang JF YSKK. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet*. 2020;: p. 395:514.
89. bueso a GA. jdjd. *Lancet*. 2020;: p. 40-84.
1. Chang JF YSKK. A Familial cluster of pneumonia associated with the novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet*. 2020;: p. 395:514.
3. Wu Z MJ. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020.
4. Woloshin Steven M, Patel Neeraj KSMdJDMPH. False Negative Test For SARS-CoV-2 Infection- Challenges and Implications. *New England Journal of Medicine*. 2020.
5. Oran DP TE. Prevalence of Asymptomatic Sars-Cov2 Infection; A Narrative Review. *Annals of Internal Medicine*. 2020.
6. Sakurai A STKSHMTS. Natural History of Asymptomatic Sars-Cov-2 Infection. *New England Journal of Medicine*. 2020.
7. Sutton D FKDMGD. Universal Screening for SARS-CoV-2 in Women Admitted for Delivery. *New England Journal of Medicine*. 2020.
8. Hu Z SCXCJGCYXXMHCW. Clinical characteristics of 24 asymptomatic infections with COVID-19 screened among close contacts in Nanjing, China. *Sci China Life Sci*. 2020;: p. 64(5):706.
9. Wang Y LYLLWXLNL. Clinical Outcomes in 55 patients with Sever Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Who were Asymptomatic at Hospital Admission in Shenzhen, China. *Journal of Infectious Disease*. 2020;: p. 221(11):1770.
10. Klompas M BMRC. Airborne Transmission of SARS-CoV-2: Theoretical Considerations and Available Evidence. *JAMA*. 2020.
11. Zou L RFHMLLHHYJKM. SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients. *New England Journal of Medicine*. 2020;: p. 382(12): 11177.
12. He X LEWPDWJHXLYWJGYTXMXCY. Temporal Dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nat Med*. 2020.
13. Wang To Kelvin TOTWSLTARTCWLDC. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during

- infection by SARS-CoV-2: An observational cohort study. *Lancet Journal of Infectious Diseases*. 2020.
14. Wu Z MJ. Characteristics of and Important lesson from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020.
 15. Cummings MJ BMADJSMBBEAJCJ. Epidemiology, Clinical Course, and outcomes of critically ill adults con COVID-19 in New York City: A Prospective cohort study. *Lancet Journal of Medicine*. 2020 May; 395(10239).
 16. Zhou F YTDRFGLYXJWYSB. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet Journal of Medicine*. 2020 March; 395 (10229).
 17. Grasselli G PACM. Critical Care Utilization for the COVID-19 Outbreak in Lombardy, Italy: Early experience and Forecast During an Emergency Response. *JAMA*. 2020.
 18. Woolf SCDSRWDHL. Excess Deaths from COVID-19 and other causes, March- April 2020. *JAMA*. 2020.
 19. Petrilli CM JSYJRHOLCYTKCR. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: A prospective cohort study. *British Medical Journal*. 2020.
 20. Onder G RGBS. Case- Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. *JAMA*. 2020.
 21. McMichael TM CDCSPSKMSNLJBAKV. Epidemiology of Covid-19 in a Lont-Term Care Facility in King County, Washington. *New England Journal of Medicine*. 2020 March; 382.
 22. Strokes EK ZLAKMERK. Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance- United States. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2020 June.
 23. Richardson S HJN,CJMTDK. Presenting Characteristics, Comorbidities and Outcomes Among 5700 Patinents Hospitalized with COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*. 2020.
 24. Ellinghaus D DFBLBMAAIPFJPDBGAR. Genomewide Association Study of Severe Covid-19 with Respiratory Failure. *New England Journal of Medicine*. 2020.
 25. Huang C WYLxRLZJHYZLFGXJGXCZ. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet Journal of Medicine*. 2020 January; 395.
 26. Chen N ZMDXQJGFHYQY. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan China: a descriptive study. *Lancet*. 2020 395(10223).

27. Wang D HBHCZFLXZJWB. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. JAMA. 2020.
28. Verity R OLDIWPWCiCDGTH. Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: A Model-Based analysis. Lancet Infectious Disease. 2020 Marzo; 20(6):669.
29. Williamson Ej WABKBSBCMCHMA. OpenSAFELY: factors associated with COVID-19 death in 17 million patients. Nature. 2020.
30. Team CC1R. MMWWR Morb Mortal Wkly Rep. CDC; 2020.
90. Li Q GXWPWXZLTYRRLKLE. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. New England Journal of Medicine. 2020 January; 382.
31. Guan WJ NZHYLWOCHJLLSHLCHDDBLLZG. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. New England Journal of Medicine. 2020 Febrero; 382(18).
32. Zayet S KONLQZHRPTL. Clinical features of COVID-19 and influenza: a comparative study on Nord Franche-Comte cluster. Microbes Infect. 2020.
33. Tong JY WAZDFJTT. The Prevalence of Olfactory and Gustatory Dysfunction in COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. Otolaryngology Head Neck Surgery. 2020 May; 163.
34. Spinato G FCPJCDBDHCBRP. Alterations in Smell or Taste in Mildly Symptomatic Outpatients with SARS-CoV-2 Infection. JAMA. 2020.
35. Lechien JR CECHSBMJLSS. Loss of Smell and Taste in 2013 European Patients with Mild to Moderate COVID-19. Annals of Internal Medicine. 2020 March.
36. Boscolo- Rizzo P BDFCSGFDMMAMFGPCDMS. Evolution of Altered Sense of Smell or Taste in Patients With Mildly Symptomatic COVID-19. JAMA Otolaryngol Neck Surg. 2020.
37. Goyal P CJPLSECRJASMCTJNM. Clinical characteristics of Covid-19 in New York City. New England Journal of Medicine. 2020 Abril; 382(24).
38. Cheung KS HICPLKTELARNY. Gastrointestinal Manifestations of SARS-CoV-2 Infection and Virus Load in Fecal Samples from a Hong Kong Cohort: Systematic Review and Meta-analysis. Gastroenterology. 2020 Abril; 159(1).
39. S R. Cutaneous manifestations in COVID-19: a First perspective. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2020; 34(5).
40. Arentz M YEKLLSRFCMLM. Characteristics and Outcomes of 21 Critically Ill Patients With COVID-19 in Washington State. JAMA. 2020 March.

41. Zheng YY MYZJXX. COVID-19 and the cardiovascular system. *National Revision of Cardiology*. 2020; 17(5).
42. Dong N CJZYLJLF. End-Stage Heart Failure With COVID-19: Strong Evidence of Myocardial Injury by 2019-nCoV. *JACC Heart Failure*. 2020 April; 8(6).
43. Shi S QMSBCYLTDFGW. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiology*. 2020.
44. Lippi G LCSGF. Cardiac Troponin I in Patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): Evidence from a meta-analysis. *Prog Cardiovas Dis*. 2020 March; 63(3):390.
45. Chen T Wu D CHYWYDCGMKXD. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ*. 2020 March; 368.
46. Danzi GB LMGGGE. Acute Pulmonary Embolism and COVID-19 pneumonia: A random association. *European Heart Journal*. 2020; 41(19).
47. Zhang Y Xiao M ZSXPCWJWCH. Coagulopathy and Antiphospholipid Antibodies in Patients with COVID-19. *New England Journal of Medicine*. 2020 April; 382(17).
48. Panigada M BNTPGGNCCV. Hypercoagulability of COVID-19 patients in intensive care unit: A report of thromboelastography finding and other parameters of hemostasis. *Journal of Thromb Haemost*. 2020 Junio; 18(7).
49. Ranucci M BADDUBE. The procoagulant pattern of patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *J Thromb Haemost*. 2020 May 18(7).
50. Connors JM LJ. Thromboinflammation and the hypercoagulability of COVID-19. *Journal of Thromb Haemost*. 2020 May; 18(7): 1559.
53. Levi M TCTJWH. Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. *British Journal of Haematology*. 2009.
55. Bilaloglu S AYJSIEHJ. Thrombosis in Hospitalized Patients With COVID-19 in a New York City Health System. *JAMA*. 2020.
56. Menter T HJNRSSHHDN. Postmortem examination of COVID-19 patients reveals diffuse alveolar damage with severe capillary congestion and variegated findings in lungs and other organs suggesting vascular dysfunction. *Histopathology*. 2020.
57. Wichmann D SJSSECHA. Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients with COVID-19. *Ann Internal Medicine*. 2020.
62. Bilaloglu S AYJSIEHJ. Thrombosis in Hospitalized Patients with COVID-19 in a New York City Health System. *JAMA*. 2020.

63. Magro C MJB DNGSS. Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection. *Transl Res.* 2020 April; 220:1.
66. Mehta P MDBMSE TRMJ. COVID-19: Consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020 March; 395(10229).
68. Restivo DA CDAA. Myasthenia Gravis Associated with SARS-CoV-2 Infection. *Ann Intern Med.* 2020.
67. Toscano G PFRSRL. Guillain-Barre Syndrome Associated with SARS-CoV-2. *New England Journal of Medicine.* 2020 April; 282(26).
69. Rawson TM MLZNRNSK. Bacterial and fungal co-infection in individuals with coronavirus: A rapid review to support COVID-19 antimicrobial prescribing. *Clin Infect Dis.* 2020.
70. Van Arkel ALE RTBH. COVID-19-associated Pulmonary Aspergilliosis. *AM J Resp Crit Care.* 2020; 202(1).
80. OMS. Opening remarks at the media briefing on COVID-19. 2020 February.
81. Tenforde MW BRELCSNF DGK. Characteristics of Adult Outpatients and Inpatients with COVID-19. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020 July; 69(26).
82. Bernabei R LFG. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *JAMA.* 2020.
83. Tenforde MW KSLC. Symptom Duration and Risk Factors For Delayed Return to Usual Health Among Outpatients with COVID-19 in a multistate Health Care System. *MMWR Morb Mortal Wkly.* 2020.
84. Wong HYF LHFALSCTLC. Frequency and Distribution of Chest Radiographic Finding in Patients Positive for COVID-19. *Radiology Journal.* 2020 March; 296(2).
85. Simpson S KFAS. Radiological Society of North America Expert Consensus Statement on Reporting Chest CT Findings Related to COVID-19. *American College of Radiology.* 2020.
86. Bao C LXZHLY. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) CT Findings: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Am Coll Radiol.* 2020 March; 17(6).
87. Ai t YZHHZCCCLWTQSZ. Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases. *Radiology.* 2020 February; 296(2).
88. Bai HX HBXZHKCJTTPISLWD. Performance of Radiologists in Differentiating COVID-19 from Non-COVID-19 Viral Pneumonia at Chest CT. *Radiology.* 2020 March; 296(2).

91. Cohen PA HLJJ. The Early Natural History of SARS-CoV-2 Infection: Clinical Observations from an Urban, Ambulatory COVID-19 Clinic. *Mayo Clinic Proc.* 2020 April; 95(6).
92. America IDSo. COVID-19 Prioritization of Diagnostic Testing. [Online].; 2020 [cited 2020 March 22. Available from: <https://www.idsociety.org/globalassets/idsa/public-health/covid-19-prioritization-of-dx-testing.pdf>.
51. Hottz ED AQIPLTLBERC. Platelet activation and platelet-monocyte aggregates formation trigger tissue factor expression in severe COVID-19 patients. *BLOOD.* 2020.
52. Allegra A IVAAMC. Coagulopathy and thromboembolic events in patients with SARS-CoV-2 infection: pathogenesis and management strategies. *Ann Hematology.* 2020 July; 99(9): 1953.
54. Klok Fa KMVdMNAMGD. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Tromb Resp.* 2020 April; 191:145.
58. Ackermann M VSKMHAWTLF. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *New England Journal of Medicine.* 2020 May; 283(2):120.
59. Bilaloglu S AYJSIE. Thrombosis in Hospitalized Patients with COVID-19 in a New York City Health System. *JAMA.* 2020.
60. Poissy J GJCMPEDT. Pulmonary Embolism in Patients With COVID-19: Awareness of an Increased Prevalence. *Circulation.* 2020 April; 142(2):184.
61. Middeldorp S CMVHTFM. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *Journal Thromb Haemost.* 2020 July; 18(8):1995.
64. Helms J TCSFLLIOM. High risk of thrombosis in patients with sever SARS-CoV-2 infection: a multicentre prospective cohort study. *Intensive Care Med.* 2020 May; 46(6):1089.
65. Zhang L YXFQLHLZZZ. D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with Covid-19. *J Thromb Haemost.* 2020; 18(6):1324.
71. Mao L JHWMHYCSHQJ. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease. *JAMA Neurology.* 2020.
72. Meng X DYDZMZ. COVID-19 and anosmia: a review based on up-to-date knowledge. *American Journal of Otolaryngology.* 2020 June; 41(5):102581.
73. Helms J KSMHCJRSMKCCOBC. Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection. *New England Journal of Medicine.* 2020 April; 382(23):2268.
74. Solomon IH NEBSMSKKAAGHJ. Neuropathological Features of Covid-19. *New England Journal of Medicine.* 2020 June; 383(10):989.

75. Koralnik IJ TK. COVID-19: A Global Threat to the Nervous System. Annual of Neurology. 2020; 88(1):1.
76. Somani S PSGTCAAS. De Novo Status Epilepticus in pacientes with COVID-19. Annual Clinical Neurology. 2020 June; 7(7):1240.
77. Yaghi S IKTJMGBREHK. SARS-CoV-2 and Stroke in a New York Healthcare System. Stroke. 2020 May; 51(7):2002.
78. Sweid A HBBKMSTS. Cerebral ischemic and hemorrhagic complications of coronavirus disease 2019. International Journal on Stroke. 2020 March.
79. Hernandez- Fernandez VHBARCJR. Cerebrovascular disease in patients with COVID-19: neuroimaging, histological and clinical description. Brain Journal. 2020.