

La COVID-19: un reto para la salud mundial

COVID-19: a challenge for global health

Karen Valdés Álvarez^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-4836-371>

Caridad Chao Pereira² <https://orcid.org/0000-0001-7876-5044>

Hospital Clínico Quirúrgico “Hermanos Ameijeiras”. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia. kva@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: La enfermedad producida por el Coronavirus 2019 ha impactado al mundo más allá de los límites de la salud pública a tres meses del diagnóstico del primer caso en China. En la actualidad afecta a 182 países, por lo que fue declarada pandemia por la Organización Mundial de la Salud.

Objetivo: Revisar los aspectos clínico-epidemiológicos más importantes reportados sobre esta enfermedad.

Desarrollo: La enfermedad se trasmite por las microgotas de saliva entre personas y por contacto con superficies contaminadas o heces. El periodo de incubación es hasta 14 días, en los cuales puede ocurrir transmisión viral. Se caracteriza por un espectro sintomático variable, los pacientes pueden permanecer asintomáticos o presentar síntomas como fiebre, dolor de garganta, tos, anosmia y disnea. Aproximadamente 14 % de los casos presenta formas graves y 5 % evoluciona a estado crítico, asociado a complicaciones como el síndrome de distress respiratorio o shock séptico. El diagnóstico confirmatorio es a través de los estudios de reacción en cadena de polimerasa en tiempo real, en muestras respiratorias. No existe un tratamiento efectivo, aunque se emplean medicamentos, la mayoría de ellos como parte de ensayos clínicos.

Conclusiones: Es un fenómeno sin precedentes en el último siglo en relación al número de personas y países que ha afectado y al impacto en las dinámicas sociales y económicas del mundo actual.

Palabras clave: COVID-19; SARS-CoV2; aspectos clínico-epidemiológicos.

ABSTRACT

Introduction: The disease caused by Coronavirus 2019 has impacted the world beyond the limits of public health three months after the first case was diagnosed in China. It currently affects 182 countries; hence it is was declared a pandemic by the World Health Organization.

Objective: To review the most important clinical-epidemiological aspects reported on this disease.

Findings: The disease is transmitted by droplets of saliva between people and by contact with contaminated surfaces or faeces. The incubation period is up to 14 days, in which viral transmission can occur. It is characterized by a variable symptom spectrum, patients can remain asymptomatic or present symptoms such as fever, sore throat, cough, anosmia and dyspnea. Approximately 14% of cases present severe forms and 5% progresses to a critical state, associated with complications such as respiratory distress syndrome or septic shock. The confirmatory diagnosis is through real-time polymerase chain reaction studies in respiratory samples. There is no effective treatment, although medications are used, most of them as part of clinical trials.

Conclusions: It is, in the last century, an unprecedented phenomenon regarding the number of people and countries it has affected and concerning the impact on the social and economic dynamics currently in the world.

Keywords: COVID-19; SARS-CoV2; clinical-epidemiological aspects.

Recibido: 27/02/2020

Aprobado: 01/03/2020

Introducción

A finales de diciembre de 2019 aparecieron casos en la provincia de Hubei, China en los que se describían síntomas respiratorios con una rápida progresión a neumonías graves y en uno de los casos, un síndrome de distress respiratorio del adulto (SDRA) que dio al traste con la vida del enfermo. En corto tiempo se reportaron nuevos casos en la región y en otros países del área, declarándose epidemia.^(1,2)

Para los primeros días de enero de 2020 ya estaba identificado el patógeno como un virus ARN de la familia de los coronavirus, filogenéticamente similar al SARS-CoV (coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo) que produjo el brote epidémico de 2002 al 2003 y al MERS (coronavirus del síndrome respiratorio del este medio) de 2012, a la enfermedad producida por este virus de se denominó COVID 19 (enfermedad por coronavirus 2019, siglas en inglés).⁽²⁾

La magnitud de la epidemia en Asia sobrepasó los 100 000 casos, con una letalidad de 2,3 %. Ello permitió comenzar a describir el comportamiento clínico-epidemiológico y abrió el debate para buscar alternativas de tratamiento y contención de la enfermedad. Un mes más tarde, en febrero, se reportaba la aparición de casos en Europa, Estados Unidos y algunos países de América Latina lo que llevó a la Organización Mundial de la Salud (OMS) declarar el estado de pandemia el 11 de marzo. En la misma fecha Cuba reporta los primeros casos positivos.^(2,3)

Se producen diariamente disímiles de publicaciones sobre experiencias regionales en el manejo de la enfermedad, teorías sobre su fisiopatología o reflexiones sobre su impacto actual y futuro. No existe un campo de la investigación científica que no esté volcado al estudio de la COVID-19. A pesar de no contarse con un conocimiento acabado sobre esta nueva enfermedad se consideró necesario revisar los aspectos clínico-epidemiológicos más importantes reportados en la literatura hasta este momento.

Enfermedad por coronavirus 2019

Los coronavirus son una familia de virus ARN que se incluyen dentro del grupo de las zoonosis por ser transmitidas al hombre por animales. Tienen una alta capacidad mutagénica y recombinante, a pesar de ser los animales su reservorio natural, pueden ser transmitidos también entre personas. Son los responsables de 30 % de las infecciones respiratorias altas cada año, con una mayor incidencia en el invierno y la primavera, la vía más frecuente de transmisión es la respiratoria y el contacto de las mucosas con las manos contaminadas no adecuadamente lavadas.^(1,3,4)

Entre ellos el SARS-CoV y el MERS-CoV han sido los responsables de brotes epidémicos, en los años 2002-2003 y 2012 respectivamente; con alta morbilidad y mortalidad que fueron limitados a partir de cuarentenas estrictas. En el caso del SARS-CoV el hospedero natural son los murciélagos de herraduras oriundos del sur de China, el MERS fue transmitido por

camellos salvajes, y se discute si los hospederos naturales son los murciélagos.^(1,2,3,4) El SARS-CoV2 es un beta-coronavirus, filogenéticamente similar al SARS-CoV con el que tiene una coincidencia de aproximadamente 85 % del material genético.^(5,6)

Además del clásico patrón de diseminación de las infecciones respiratorias según el tamaño de las microgotas de saliva y su permanencia ambiental, se ha establecido un nuevo modelo para la COVID-19. Este refiere la formación de una atmosfera turbulenta de microgotas de saliva que permiten su mayor permanencia ambiental y un alcance entre 7-8 m.^(2,7,8) Estas teorías están basadas en los estudios sobre la diseminación de la epidemia y son de gran valor para entender medidas de contención como el distanciamiento social.⁽⁹⁾

El periodo de incubación de la enfermedad es de 2 a 14 días, durante los cuales existe transmisión independiente de la presencia o no de síntomas. En los casos asintomáticos se estima un porcentaje de transmisión entre 48 y 62 %. En algunos casos se ha detectado ARN (ácido ribonucleico) viral un tiempo variable después de la remisión del cuadro clínico, sin que esté bien establecida la probabilidad de transmisión en la convalecencia.^(10,11)

Cuadro clínico

El cuadro clínico de la COVID-19 es variable. En la primera etapa de la pandemia se reportó 1 % de casos asintomáticos, 80 % desarrollaba formas leves o moderadas, 14 % formas graves y 5 % evolucionaban al estado crítico; en los que se concentró la mayor mortalidad, dada la asociación con el SDRA (síndrome de distres respiratorio del adulto) y shock séptico.^(3,11,12,13) A medida que se avanza en el conocimiento de la enfermedad, se ha encontrado un mayor porcentaje de casos asintomáticos; que tienen una función esencial en la diseminación de la enfermedad.

Los síntomas que con mayor periodicidad se describen son: dolor faríngeo, fiebre, tos seca, anosmia y trastornos del gusto. Otros como diarreas, mialgias y cefalea, se reportan con menor frecuencia.^(14,15,16,17)

Existen manifestaciones menos frecuentes que pueden constituir formas de presentación y dificultan el diagnóstico:

- Neurológicas: mareos, cefalea, alteración de conciencia, enfermedad cerebrovascular, convulsiones, hipogeusia, hiposmia, neuralgia y lesión muscular.^(18,19)
- Cardiovascular: miocarditis, injuria miocárdica, arritmias.⁽²⁰⁾

- Oftalmológicas: ojo seco, visión borrosa, sensación de cuerpo extraño, congestión conjuntival.⁽²¹⁾
- Dermatológicas: erupción eritematosa, urticaria generalizada, vesículas similares a la varicela, petequias, acroisquemia.^(22,23)
- Alteraciones de la coagulación: microangiopatía trombótica, coagulación intravascular diseminada (CID), síndrome antifosfolípido, trombosis venosa profunda.^(24,25)

Entre 7 y 14 días del inicio de los síntomas, en algunos casos, se describe una respuesta inmune desregulada, denominada tormenta de citoquinas. En esta se incrementan mediadores como interleuquinas (IL) 6, 2 y 10, Factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), y disminuyen los linfocitos T CD 4 (también conocidos como linfocitos T4, son glóbulos blancos que combaten infecciones) + y CD8 + e INF- γ (interferón gamma). Estas alteraciones propician la aparición de complicaciones graves como parte de una respuesta inflamatoria sistémica, con expresión clínica diversa^(26,27,28) (fig. 1).

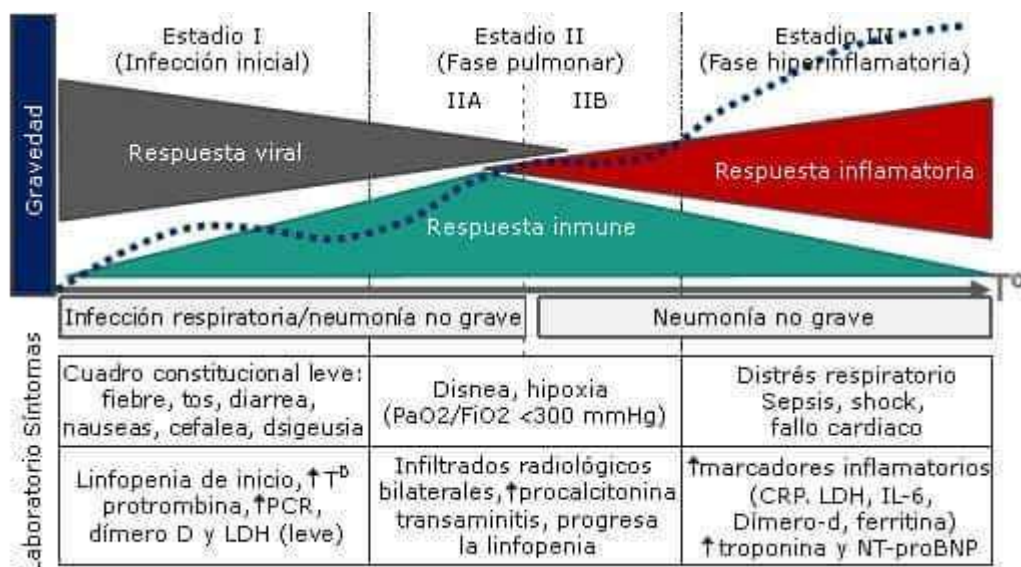


Fig. 1 - Estadios y cuadro clínico de la COVID-19⁽²⁹⁾

La evolución a la fase hiperinflamatoria está más relacionada con determinados factores identificados como de riesgo, que con las manifestaciones clínicas presentadas en el estadio inicial de la infección. Los factores relacionados con mayor morbimortalidad son:

enfermedad cardiovascular 10,5 %, diabetes 7,3 %, enfermedad respiratoria crónica 6,3 %, hipertensión 6,0 %, cáncer 5,6 %, edad mayor de 60 años 21,9 %; las cifras varían según las series.^(3,15,16,17)

La letalidad en el primer periodo de la pandemia fue de 2,5 por 100 000 habitantes.⁽³⁾ A medida que aumenta el número de casos, se suman territorios y colapsan los sistemas de salud, la letalidad se incrementó a 6,7 por 100 000 habitantes y ocurre fundamentalmente en la segunda semana de evolución de la enfermedad.⁽³⁰⁾

Diagnóstico

El diagnóstico confirmatorio es a través de la identificación de la presencia del ARN viral por técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en tiempo real, en hisopado nasofaríngeo, secreciones traqueo-bronquiales y heces fecales. También puede demostrar la presencia de antígenos virales en nasofaringe o de anticuerpos específicos, estos últimos en las fases tardías o de convalecencia. La PCR en nasofaringe es positivo entre el tercer y séptimo día del inicio de los síntomas, con un pico máximo al cuarto día, a partir del cual se mantiene solo positivo en las secreciones bronquiales y heces fecales. La curva serológica comienza su ascenso a partir del día cinco después del inicio de los síntomas con la presencia de IgM (inmunoglobulina tipo M), es más evidente después del día siete. A partir del día 14 en 100 % de los casos se detecta IgG (inmunoglobulina tipo G). Las cargas virales persistentemente elevadas con la consecuente positividad de la PCR por varias semanas, suele observarse en los pacientes con cuadros clínicos graves y críticos. En algunos pacientes se vuelve a hacer positivo la PCR después de tener hasta dos muestras negativas; lo que parece estar relacionado con cargas virales bajas y no infectantes^(31,32,33,34) (fig. 2).

Resultado			Significado clínico
PCR	IgM	IgG	
-	-	-	Negativo
+	-	-	Periodo ventana
+	+	-	Estadio temprano de la infección
+	+	+	Fase activa de la infección
+	-	+	Fase final de infección
-	+	-	Estudio temprano con falso negativo PCR, confirmación
-	-	+	Infección pasada y curada
-	+	+	Enfermedad en evolución, PCR de confirmación curación.

Fig. 2 - Interpretación de test rápido para la COVID-19

Algunos estudios⁽³⁵⁾ han señalado factores de riesgo relacionados con evolución a formas graves o indicadores de la aparición de complicaciones:

- Hemograma: se observa típicamente la presencia de leucopenia y linfopenia. El incremento de los índices neutrófilos/linfocitos y plaquetas/linfocitos, marca una evolución a la severidad. Puede observarse trombocitopenia y anemia.
- Reactantes de fase aguda: se reporta un incremento de la eritrosedimentación, la proteína C reactiva, IL6 y ferritina; esta última en los casos con posible síndrome de activación macrofágica como complicación en los pacientes críticos. El incremento de la procalcitonina ha estado en relación a sobreinfección bacteriana.^(17,24,30,35)
- Dímero D y PDF: se incrementan como indicativos del estado protrombótico. Estos pueden estar en el contexto de una CID, un síndrome antifosfolípido o de microtrombos^(24,25)
- Otros estudios como las transaminasas, la LDH (lactato deshidrogenasa y las troponinas pueden incrementarse en diferentes circunstancias y complicaciones.⁽¹⁷⁾

Entre los hallazgos más frecuentes en la radiografía de tórax y la tomografía axial computarizada: el infiltrado inflamatorio difuso, patrón retículo-nodulillar, áreas de condensación inflamatoria bilaterales, fibrosis y derrame pleural.^(15,16,17)

En este punto es esencial partir de determinadas primicias. Primero que en el contexto de una epidemia cualquier paciente es un caso potencial y el diagnóstico debe ser considerado e incluso pesquisado activamente lo que incluye las medidas de protección individuales suficientes. Segundo que, a pesar de ello, siguen enfermando pacientes de otras patologías que pueden requerir conductas diferentes y en muchos casos con cierta urgencia por lo que se hace más necesaria la pericia del médico clínico.

Tratamiento

Se han elaborado protocolos de actuación y tratamientos que se encuentran sujetos a constante análisis, dado que nos enfrentamos a una nueva enfermedad. En estos momentos existen 351 ensayos activos y 109 de terapia farmacológica. Partiendo del hecho de que no existe un tratamiento definitivo ni suficientemente efectivo, es oportuno comentar los grupos de fármacos más empleados hasta este momento.⁽³⁶⁾

- Cloroquina/hidroxicloroquina: los estudios in vitro reportan actividad antiviral (replicación) de ambos frente al SARS-CoV-2 y una capacidad para modificar la actividad del sistema inmune. In vivo no hay ensayos clínicos publicados y los estudios realizados cuentan con muy pocos pacientes. Riesgo de efectos secundarios adversos, principalmente cardiovasculares.^(37,38)
- Lopinavir/Ritonavir: Inhibidor de la proteasa del VIH con actividad in vitro contra otros nuevos coronavirus. No ha tenido el resultado esperado en neumonías graves. Numerosos efectos adversos gastrointestinales.⁽³⁹⁾
- Remdesevir: Análogo de nucleótido que inhibe la replicación viral. Ha demostrado actividad in vitro: SARS-CoV-2, SARS-CoV y MERS-CoV. No efectos clínicos esperados.⁽³⁶⁾
- Corticoides: Medicamentos ampliamente conocidos. Producen disminución de las respuestas inflamatorias sistémica, fundamentalmente en su expresión pulmonar. Tiene la desventaja de retardar el aclaramiento viral e incrementar el riesgo de otras infecciones añadidas. Aún no están recomendados de manera rutinaria en la COVID-19.
- Inmunomoduladores (Tocilizumab y Sarilumab): Son inhibidores de la IL-6 por lo que se supone deben tener actividad reguladora de la respuesta inmune. No existen evidencias clínicas sólidas en relación a su efectividad y utilidad.⁽³⁶⁾

- Tratamiento anticoagulante: Debido a la información recogida en series de pacientes con evolución a formas graves y críticas de la enfermedad, así como los resultados de estudios de necropsias, existe formación de microtrombos en la circulación, fundamentalmente la pulmonar. Esto parece justificar el empleo de heparinas de bajo peso molecular para la prevención de complicaciones tromboembólicas incluidas en numerosos protocolos (cuadro)^(25,26,36,40)

Cuadro - Tratamientos propuestos para la COVID-19

Tratamiento utilizado en alguna de las estrategias terapéuticas	No existe evidencia por el momento
Lopinavir/ritonavir (LPV/r) Cloroquina/hidroxicloroquina Remdesivir Tocilizumab (TCZ) Sarilumab Nos disponible para pacientes fuera de sus indicaciones autorizadas Interferón Beta-1B (IFNB) Interferón Alfa-2B	Eculizumab Danoprevir Favipiravir Darunavir/cobicistat Arbidol (umifenovir) APN01 Leronlimab Camrelizumab y timosina REGN3048 and REGN 3051 (Regeneron)

El manejo oportuno y exhaustivo de las complicaciones en las unidades de terapia intensiva constituye la piedra angular del tratamiento de complicaciones como el SDRA. Para ello se ha promovido la entubación precoz y la ventilación en posición prono utilizando bajas presiones, así como la administración controlada de líquidos en forma de cristaloides.⁽⁴¹⁾

Tras tres meses de evolución, el año 2020 pasará a la historia por una pandemia sin precedentes en el último siglo; por su magnitud en relación al número de personas, países afectados, al impacto económico, en las dinámicas sociales y la esencia del ser humano, recordando su vulnerabilidad frente a la enfermedad. Las investigaciones científicas tienen mucho que poner en claro sobre esta enfermedad y su patógeno, para detener el problema y prever brotes futuros. Los sistemas de salud que han puesto en evidencia sus debilidades tendrán que solucionarlas. Los seres humanos nos enfrentaremos al impacto psicológico creado por el miedo a enfermar, el aislamiento y las vivencias de la enfermedad, en ellos o sus seres queridos. Finalmente estará por ver el impacto futuro en la práctica de la medicina

abocada a reinventar sus códigos para enfrentar el gran reto q representa la COVID-19. Existen más interrogantes que respuestas.

Referencias bibliográficas

1. Zhu N. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *Nejm* January. 2020. doi: <https://10.1056/NEJMoa2001017>
2. Kamps B, Hoffmann Ch. COVID. Reference. 2020.
3. Wu Z, Mc Googan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*, 2020[acceso: 20/02/2020]. Disponible en: <https://jamanetwork.com/on02/24/2020>
4. Mandell GI, Bennett JE, Dolin R. Mandell D and Mandell B. Principles and practice of infectious diseases. Elsevier España, S.L. Travessera de Gracia, 2012. 17-21. 08021 Barcelona, España. p 2196-03.
5. Chin AWH, Chu JTS, Perera MRA. Stability of SARS-CoV-2 in differenten vironmental conditions. *Lancet Microbe* 2020. Disponible en. [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(20\)30003-3](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(20)30003-3)
6. Chan JF, Yuan S, Kok KH. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet*. 2020;395(10223):514-23. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30154-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30154-9)
7. Bourouiba L. Turbulent gas clouds and respiratory pathogen emissions. Potential implications for reducing transmission of COVID-19. *JAMA*. 2020[acceso: 20/12/2019]. Disponible en: <https://jamanetwork.com/byaWesternUniversityUseron03/26/2020>
8. Morawska L, Cao J. Airborne transmission of SARS-CoV-2: The world should face the reality. *Environment International* 139. 2020 105730. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.envint.2020.105730>
9. Blocken B, Malizia F, van Druenen T, Marchal T. Toward saero dynamically equivalent COVID-19 1.5 m social distancing for walking and running. Preprint. 2020[acceso: 20/12/2019]. Disponible en: <https://www.groupeveillecovid.fr/blog/2020/04/15>
10. Ganyani T. Estimating the generation interval for COVID-19 based on symptomons et data. medRxiv. 2020

11. Lai Ch-Ch, Liu YH, Wang Ch-Y, Wang Y-H, HsuehSh-Ch, Yen M-Y, *et al.* Asymptomatic carrier state, acute respiratory disease, and pneumonia due to severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): Facts and myths. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection.* 2020. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.02.0121684-1182/Copyright>
12. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, *et al.* Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30211-7)
13. Rodríguez AJ, Cardona JA, Gutiérrez E, Villamizar R, Holguín JP. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Medicine and Infectious Disease.* 2020. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101623>
14. Goyal P, Choi JJ, Pinheiro LC, Schenck EJ, Chen R, Jabri A, *et al.* Clinical Characteristics of Covid-19 in New York City. Correspondence. *NEJM.org.* 2020. doi: 10.1056/NEJMc2010419
15. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, the Northwell COVID-19 Research Consortium. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA.* 2020. <https://doi:10.1001/jama.2020.6775>
16. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, *et al.* Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA.* 2020. <https://doi:10.1001/jama.2020.5394>
17. Ruan Q, Yang K, Wang W. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med.* 2020. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05991-x>
18. Mao L, Wang M, Chen S, He Q, Chang J, Hong C, *et al.* Neurological Manifestations of Hospitalized Patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective case series study. *MedRxiv.* 2020.
19. Lechien JR. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study [published online ahead of print, 2020 Apr 6]. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2020.

20. Xiong TY, Redwood S, Prendergast B, Chen M. Coronaviruses and the cardiovascular system: acute and longterm implications. Eur Heart J. 2020. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa231>
21. Chen L. Ocular manifestations and clinical characteristics of 534 cases of COVID-19 in China: A cross-sectional study. MedRxiv. 2020.
22. Recalcati S. Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2020;doi: <https://10.1111/jdv.16387>.
23. Joob B, Wiwanitkit V. COVID-19 can present with a rash and be mistaken for Dengue. J Am Acad Dermatol. 2020.
24. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. J Thromb Haemost. 2020;18(4):844-47.
25. Zhang Y. Coagulopathy and Antiphospholipid Antibodies in Patients with Covid-19. NEJM. 2020. doi: <https://10.1056/NEJMc2007575>
26. Fu Y, Cheng Y, Wu Y. Understanding SARS-CoV-2-Mediated Inflammatory Responses: From Mechanisms to Potential Therapeutic Tools. Virologica Sinica. 2020. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s12250-020-00207-4>
27. Pedersen SF, Ho YC. SARS-CoV-2: A Storm is Raging. J Clin Invest. 2020.
28. Tisoncik JR, Korth MJ, Simmons CP, Farrar J, Martin TR, Katze M. Into the Eye of the Cytokine Storm. Microbiology and Molecular Biology Reviews. 2020. p. 16-32. <https://doi.org/10.1128/MMBR.05015-11>
29. Siddiqi HK. COVID-19 Illness in Native and Immunosuppressed States: A Clinical-Therapeutic Staging Proposal. J Heart Lung Transplant. 2020.
30. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, *et al.* Clinical course and risk factors for mortality of adult in patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet. 2020. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
31. Guo L, Ren L, Yang S. Profiling Early Humoral Response to Diagnose Novel Coronavirus Disease (COVID-19). Clin Infect Dis. 2020. doi: <https://10.1093/cid/ciaa310>
32. Lou B, Li T. Serology characteristics of SARSCoV-2 infection since the exposure and post symptomson set. MedRxiv. 2020.
33. Wölfel R. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. Nature. 2020. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2196-x>

34. Zheng S. Viral load dynamics and disease severity in patients infected with SARS-CoV-2 in Zhejiang province, China. 2020: retrospective cohort study. *BMJ*. 2020;369:1443. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.m1443>
35. Terpos E. Hematological findings and complications of COVID-19. 2020. doi: <https://10.1002/ajh.25829>
36. Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA*. 2020. doi: <https://10.1001/jama.2020.6019>
37. Gautret P. HCQ and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;105949.
38. Chen J. A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with common coronavirus disease-19 (COVID-19) *J Zhejiang Univ (MedSci)*. 2020;49(1). doi: <https://10.3785/j.issn.1008-9292.2020.03.03>
39. AO B, Wang Y, Wen D. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19 [published online ahead of print, 2020 Mar 18]. *N Engl J Med*. 2020; doi: <https://10.1056/NEJMoa2001282>
40. Oudkerk M. Diagnosis, Prevention, and Treatment of Thromboembolic Complications in COVID-19: Report of the National Institute for Public Health of the Netherlands. *Radiologi*. 2020[acceso: 20/02/2020]. Disponible en: <https://www.health.gov.au/2020/03>
41. Alhazzani W. Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Med*. 2020. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06022-5>

Conflicto de intereses

Las autoras declaran que no existe conflicto de intereses.

Contribuciones de los autores

Karen Valdés Álvarez: Revisión bibliográfica y confección del artículo.

Caridad Chao Pereira: Revisión final del artículo para su publicación.