



INTERAMERICAN
JOURNAL OF
MEDICINE AND
HEALTH

Infección COVID-19 en adultos

Ximena Veloz Ochoa

Ángel Santillán Haro

Amparo Belén Veloz Ochoa³

RESUMO

Los coronavirus no son desconocidos para la humanidad, tres de los brotes epidémicos más importantes en los últimos años han sido por esta familia. A partir del 31 de diciembre de 2019, se reportaron los primeros casos asociados al coronavirus SARS-CoV-2, un beta coronavirus, que hasta el momento ha ocasionado miles de contagios, hasta el punto de declararse pandemia mundial el 11 de marzo de 2020. Muchos de los aspectos relacionados con la infección por este coronavirus son desconocidos, se cree que se originó a partir del contacto humano con murciélagos y pangolines. La transmisión del virus es a través del contacto con secreciones respiratorias, sin embargo se están estudiando otras posibles formas de transmisión, tales como secreciones gastrointestinales, secreciones oculares, entre otras. Los síntomas son muy inespecíficos, incluso puede existir personas asintomáticas, portadoras del virus, que pueden contagiar a otras hasta por 24 días. La realización de pruebas específicas para la detección viral del SARS-CoV-2, son el gold estándar, pero sus altos costos limitan su empleo en muchos países, las pruebas de serología son una opción por sus bajos costos, pero pueden darnos falsos negativos.

Palabras clave: COVID-19; SARS-CoV-2; infección, pruebas, tratamiento.

ABSTRACT

Humanity known coronaviruses; three of the most important outbreaks in recent years have been by this family. As of December 31, 2019, reported the first cases associated with the SARS-CoV-2 coronavirus, a beta coronavirus, which so far has caused thousands of infections, to the point of declaring a global pandemic on March 11, 2020. Many of the aspects related to infection with this coronavirus are unknown this is believed to originate from human contact with bats and pangolins. The transmission of the virus is through contact with respiratory secretions; however, other possible forms of transmission such as gastrointestinal secretions, ocular secretions, are studied. The symptoms are very nonspecific; there may even be asymptomatic people, carriers of the virus, who can infect others for up to 24 days. Carrying out specific tests for the viral detection of SARS-CoV-2 are the gold standard, but their high costs limit their use in many countries, serology tests are an option due to their low costs, but they can give us false negatives.

Key words: COVID-19; SARS-CoV-2; infection, testing, treatment.

¹ MD, <https://orcid.org/0000-0002-6403-5910>, Hospital General Docente de Calderón, Quito-Ecuador.

² MPH, <https://orcid.org/0000-0003-1656-9798>, Hospital General Docente de Calderón, Quito-Ecuador.

Autor para correspondencia: Ángel Santillán Haro. absantil@yahoo.com.mx

³ MD, MEDICENTER, <https://orcid.org/0000-0002-4622-5737>, Quito-Ecuador

□ □ □ □ □

Como citar este artículo / How to cite this article

Ochoa XV, Haro AS, Ochoa ABV. Infección COVID-19 en adultos. InterAm J Med Health 2020;3:e202003040.



INTRODUCCIÓN

Los coronavirus no son patógenos desconocidos para la humanidad. La familia Coronaviridae, subfamilia Orthocononavirinae, incluye una amplia variedad de coronavirus, con ARN monocatenario positivo, de 70-80nm, que causan infección en humanos, mamíferos y aves [22].

Actualmente se clasifican en cuatro géneros (alfa, beta, gamma y delta-coronavirus), y siete variedades de ellos son conocidas como patógenos humanos, pertenecientes a alfa-coronavirus y betacoronavirus [22].

El primer informe de un coronavirus humano fue en 1965 cuando Tyrrell y Bynoe, aislaron un virus hasta entonces desconocido, a partir de lavados nasales de un niño con resfriado común; y capaz de inducir resfriados comunes en voluntarios expuestos, lo cual fue demostrado por Hamre y Procknow (1966). El cual podía cultivarse en tejido de órganos traqueales de embriones humanos, pero no en otros cultivos de tejidos y era muy sensible al éter [22-28].

Los virólogos británicos Tyrrell, Almeida y Berry, llamaron al nuevo virus como «coronavirus», que describe la morfología característica en forma de corona, de las proyecciones en la superficie, vistas a través de la microscopía electrónica [28]. (Tyrrell et al., 1968a)

Los coronavirus son virus ARN grandes, con el genoma de mayor tamaño entre los virus ARN conocidos, de 27 a 32 kb. Son de simetría helicoidal, empaquetados junto con una proteína (núcleocápside). En la envoltura vírica se encuentran al menos tres estructuras proteicas: proteína M de membrana, proteína E cuya función principal es el ensamblaje viral. Y la glicoproteína S en las espículas (spike), de 20nm de longitud, dando la forma que recuerda a una corona; son responsables de la unión a receptores y de la estimulación de anticuerpos neutralizantes [22].

En los últimos años, se han descrito tres brotes epidémicos importantes causados por coronavirus:

SARS-CoV

El síndrome respiratorio agudo grave (también conocido como SARS y SRAG) se inició en noviembre de 2002 en la provincia de Guangdong (China). Empezó con la propagación de un coronavirus del murciélago, a civetas del Himalaya y otros animales de los mercados de animales salvajes vivos.

Afectó a más de 8.000 personas en 37 países y provocó más de 700 muertes; con una mortalidad de 10% aproximadamente [18-22].

MERS-CoV

El coronavirus causante del síndrome respiratorio de

Oriente Medio (MERS) fue detectado por primera vez en 2012 en Arabia Saudita. Se han notificado hasta octubre de 2019 más de 2.400 casos en distintos países, con más de 800 muertes (letalidad de 35%). Estudios genéticos comprobaron que el virus se originó en murciélagos y se transmitió a camellos [18].

COVID-19

El 31 de diciembre de 2019 se comunicaron a la Organización Mundial de la Salud (OMS) varios casos de neumonía en Wuhan, ciudad situada en la provincia china de Hubei. Una semana más tarde, el 7 de enero, las autoridades chinas confirmaron casos de neumonía por un nuevo coronavirus, provisionalmente se denominó COVID-19 por la OMS, y que debido a su rápida propagación finalmente el 11 de marzo, la OMS declaró pandemia mundial.

El Comité Internacional de Taxonomía de Virus denominó al virus "Síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2" (SARS-CoV-2), propicio para la investigación clínica y científica [15].

El nuevo coronavirus pertenece a los -coronavirus y la enfermedad ocasionada se conoce como COVID-19 [18-22].

Los murciélagos se consideran los hospedadores naturales del SARS-CoV-2, y se cree que los pangolines y las serpientes son hospedadores intermedios [18].

METODOLOGÍA

Tipo de estudio

El presente estudio es de tipo observacional, es una revisión bibliográfica de estudios previos, extraídos de bases de datos como PubMed.

Criterios de inclusión y exclusión de estudios

Se incluyeron artículos que contengan información actualizada de epidemiología, transmisión, clínica, pruebas diagnósticas de Covid-19. Se excluyeron aquellos que contienen tratamiento-

Palabras clave

Las palabras claves que se usaron para la búsqueda fueron COVID-19, epidemiología, clínica, pruebas diagnósticas.

RESULTADOS

Transmisión

En estudios realizados en modelos animales con otros coronavirus se ha observado tropismo por las células de diferentes órganos y sistemas produciendo principalmente

cuadros respiratorios y gastrointestinales [33]. Lo que podría indicar que la transmisión del animal a humanos pudiera ser a través del contacto con estas secreciones.

Respecto a la afectación de animales de compañía, se ha detectado RNA viral en dos perros en Hong-Kong y un gato en Bélgica, con síntomas respiratorios y digestivos, que vivía con una persona enferma de COVID-19 y se desconoce si la transmisión podría ocurrir de estos animales a los humanos [14].

El virus puede transmitirse de persona a persona a través de gotitas respiratorias en el aire o depositadas en superficies, y posiblemente por la ruta fecal-oral. Según los informes de infección y serología de inicio temprano en recién nacidos en Wuhan, China, no se puede descartar la transmisión vertical [2]. Se detectó SARS-CoV-2 en lágrimas y secreciones conjuntivales de pacientes con COVID-19 [18].

Viabilidad

La vida media del SARS-CoV-2 se ha estimado en aproximadamente 1.1 horas en aerosoles, 5.6 horas en acero inoxidable y 6.8 horas en plástico; no se midió ningún virus viable en cartón después de 24 horas, pero el virus aún era detectable en plástico y acero inoxidable después de 72 horas. El virus no es detectable en áreas ventiladas y desinfectadas o en la mayoría de los espacios públicos, pero es detectable en lugares sin ventilación [2].

Período de incubación

El análisis de los casos confirmados de COVID-19 ha estimado que la mediana del período de incubación es de 5.1 a 5.2 días, y estimó que el 97.5% de aquellos que desarrollan síntomas lo harán dentro de 11.5 días (IC, 8.2 a 15.6 días) de infección. Las descripciones clínicas de las fases asintomáticas después de una posible exposición varían de 2 a 14 días [2-18].

El período medio de incubación para COVID-19 es más corto que el de SARS y MERS. Sin embargo, la latencia

máxima de SARS-CoV-2 observada actualmente es de hasta 24 días, lo que puede aumentar el riesgo de transmisión del virus.

Las personas de edad ≥ 70 años tuvieron un intervalo medio más corto (11.5 días) desde el inicio de los síntomas hasta la muerte en comparación con los pacientes de < 70 años (20 días), lo que demuestra que la progresión de la enfermedad es más rápida en las personas mayores en comparación con las personas más jóvenes. Como tal, nuestro enfoque debe estar en las personas mayores que podrían ser más vulnerables al SARS-CoV-2 [18].

Clínica

Los síntomas del COVID-19 son muy variados, y poco específicos, entre ellos se encuentran: fiebre (87,9%), tos seca (67,7%), astenia (38,1%), expectoración (33,4%), disnea (18,6%), dolor de garganta (13,9%), cefalea (13,6%), mialgia o artralgia (14,8%), escalofríos (11,4%), náuseas o vómitos (5%), congestión nasal (4,8%), diarrea (3,7%), hemoptisis (0,9%) y congestión conjuntival (0,8%) [40].

También se han descrito otros síntomas relacionados con distintos órganos y sistemas:

- Neurológicos: mareo (17%), alteración del nivel de conciencia (7%), accidente cerebrovascular (2,8%), ataxia (0,5%) y epilepsia (0,5%), hipogeusia (5,6%), hiposmia (5%) y neuralgia (2,3%) [1-21].
- Cardiológicos: se ha señalado que en ocasiones la enfermedad puede presentarse con síntomas relacionados en el fallo cardíaco o el daño miocárdico agudo, incluso en ausencia de fiebre y síntomas respiratorios [41].

Diagnóstico

La OMS de manera periódica actualiza los criterios para definiciones de casos y contactos, que se pueden visualizar en la Tabla 1.

Tabla 1. Definiciones de casos y contactos, relacionadas con el COVID-19.

Caso sospechoso		
Criterio clínico		Criterio epidemiológico
A	Paciente con cuadro respiratorio agudo	Viaje o residencia en zona de transmisión comunitaria de COVID-19, durante los 14 días previos al inicio de síntomas.
B	<ul style="list-style-type: none"> • Fiebre • Tos • Disnea 	Contacto con caso confirmado o probable de COVID-19, en los 14 días previo al inicio de síntomas.
C	Paciente con cuadro respiratorio agudo grave que requiera hospitalización, sin otra etiología definida.	

Caso probable		
A	Caso sospechoso con prueba de detección del virus no concluyente.	
B	Caso sospechoso en el que no haya podido realizarse la prueba de detección por cualquier motivo.	
Caso confirmado		
Persona con COVID-19, confirmada mediante pruebas de laboratorio, independientemente de los signos y síntomas clínicos.		
Contacto		
Toda persona expuesta a un caso probable o confirmado desde 2 días antes hasta 14 días después del inicio de los síntomas		
Personal	Físico directo	Atención directa
<1 metro de distancia y durante >15 min.		Sin utilizar equipo de protección personal adecuado.

Fuente: Vigilancia mundial de la COVID-19 causada por la infección humana por el virus de la COVID-19. OMS. 20 de marzo de 2020. Elaboración: Autores.

Pruebas para SARS-COV-2

Una vez que el caso sospechoso o contacto sea identificado, se deberá proceder a la realización de pruebas que permitan la detección del virus SARS-COV-2 o detectar anticuerpos contra el virus; se deberá considerar la disponibilidad de cada uno en relación a la capacidad de cada sistema de salud y momento en el que se llevará a cabo, con el objetivo de poder implementar medidas de aislamiento oportunas, iniciar tratamiento o realizar vigilancia epidemiológica.

En pacientes sintomáticos la prueba de detección del ARN viral, facilitará el diagnóstico y tratamiento y la detección de anticuerpos será crucial para la vigilancia, el pronóstico de epidemias y la determinación de inmunidad frente a SARS – CoV-2 [7-23].

Detección del SARS-COV-2

La detección de ácido nucleico viral, es el estándar para el diagnóstico no invasivo de COVID-19, y se realiza mediante la toma de muestras de secreciones respiratorias naso y oro-faríngea combinadas. Sin embargo, la detección del ácido nucleico del SARS-CoV-2 tiene una alta especificidad y baja sensibilidad, por lo que puede haber resultados falsos negativos y el tiempo de prueba podría ser relativamente largo [2-22].

La falta de un estándar de referencia establecido, el uso de diferentes métodos de recolección y preparación de muestras, y una comprensión incompleta de la dinámica viral en el transcurso del tiempo de la infección dificultan la evaluación rigurosa de la precisión diagnóstica de los muchos ensayos de SARS-CoV-2 recientemente introducidos [23].

Los falsos negativos, pueden relacionarse con la toma de muestras de manera incorrecta, lo que implica

una pérdida de recursos, por ello el personal sanitario, debe estar capacitado, se aconseja revisar las siguientes referencias [2-10].

La capacidad de los ensayos de Reacción de Cadena de la Polimerasa en tiempo real (RT-PCR) para descartar COVID-19 sobre la base de muestras del tracto respiratorio superior obtenidas en un solo punto de tiempo sigue sin estar clara. Se recomienda obtener al menos 2 muestras negativas del tracto respiratorio superior, recolectadas a intervalos de 24 horas o más, para documentar la eliminación del SARS-CoV-2 [7-23].

Pruebas serológicas para SARS-COV-2

Las pruebas de serología del SARS-CoV-2, reflejan la exposición previa al virus y no se puede utilizar para diagnosticar de forma independiente la infección actual. La precisión diagnóstica y el uso óptimo de estas pruebas aún permanecen indefinidos [2-9-23].

Debido a la falta de pruebas RT-PCR y resultados demorados, la serología en combinación con síntomas clínicos puede usarse para informar el diagnóstico y guiar la toma de decisiones prácticas [2-23].

Los resultados negativos no excluirían infección por SARS-CoV-2, particularmente en aquellos con exposición reciente al virus [23].

La serología también puede ser útil cuando los pacientes presentan complicaciones tardías de la enfermedad, cuando la reducción de la eliminación viral puede hacer que la RT-PCR sea falsamente negativa [2]. La reactividad cruzada de anticuerpos a las proteínas de otros coronavirus no-SARS-CoV-2 también es un problema potencial, por el cual los resultados positivos pueden ser resultado de una infección pasada o presente con otro coronavirus humano [23].

El desarrollo de ensayos serológicos que evalúen con precisión la infección previa y la inmunidad al SARS– CoV-2 será esencial para estudios epidemiológicos, vigilancia, estudios de vacunas y potencialmente para evaluación de riesgos de los trabajadores de la salud [7-23].

Exámenes de laboratorio

Actualmente no existe un biomarcador o combinación de biomarcadores que sea lo suficientemente sensible o específico como para establecer un diagnóstico de COVID-19, o para predecir pragmáticamente su curso clínico [23].

Las pruebas básicas a realizar permiten identificar el grado de respuesta inflamatoria sistémica, evaluar el avance clínico, alertar acerca de tendencias graves y críticas, y servir de base para la formulación de estrategias de tratamiento [26].

Biometría hemática (en especial recuento de linfocitos), velocidad de sedimentación globular, proteína C reactiva, procalcitonina (PCT), deshidrogenasa láctica (LDH), dímero D, transaminasas, bilirrubinas, tiempos de coagulación, IL-4, la IL-6, la IL-10, el TNF- α , el INF- γ , ferritina, CPK (creatina-fosfoquinasa), gases arteriales, son algunas de las pruebas más importantes como marcadores tempranos de disfunción orgánica, similar al observado en pacientes con sepsis [6-23].

Los pacientes con un bajo número total de linfocitos al principio de la enfermedad, disminución progresiva del número de linfocitos de la sangre periférica, niveles de dímero D significativamente elevados y expresión incrementada de IL-6 e IL-10 se asocian a casos graves, y se consideran como un factor de riesgo para un pronóstico malo [31].

Los pacientes graves y críticamente enfermos son vulnerables a las infecciones bacterianas o fúngicas secundarias, para lo cual son útiles los hemocultivos y PCT [31].

Estudios de imagen

Los exámenes de imagen, permiten establecer el grado de afectación pulmonar. Una radiografía de tórax portátil, es una excelente solución para los pacientes gravemente enfermos que no se pueden mover, puede ser inicialmente normal en hasta ~ 30% de los pacientes con COVID hospitalizados, particularmente en la enfermedad temprana.13 Demostró una sensibilidad de 59% en un estudio, en comparación con 86% para tomografía computarizada (TAC) [6-38].

La TAC, como prueba diagnóstica de referencia para

los pacientes con COVID-19, se suele hacer el día del ingreso hospitalario y en caso de que no se logre encontrar el mejor tratamiento, se puede repetir a los 2 o 3 días. En caso de que los síntomas sean estables o de que se mejore tras iniciar el tratamiento, se puede repetir a los 5 a 7 días [31].

Varias características de imagen típicas se observan con frecuencia en la neumonía por COVID-19, incluida la opacidad predominante de vidrio esmerilado bilateral (65%), consolidaciones (50%), broncograma aéreo (47%), engrosamiento septal interlobular liso o irregular (35%), y engrosamiento de la pleura adyacente (32%), con afectación predominantemente periférica y del lóbulo inferior [6-18-31].

Derrames grandes, cavitaciones, nódulos discretos, linfadenopatía son generalmente sugestivas de otro proceso (por ejemplo, infección bacteriana superpuesta) [6].

La combinación de las características de las imágenes de TAC de tórax con síntomas clínicos y pruebas de laboratorio podría facilitar el diagnóstico temprano de neumonía por COVID-19 [2].

Electrocardiogramas

Todo paciente deberá contar con un electrocardiograma (ECG), como parte del monitoreo cardíaco inicial, lo que permite establecer una mayor susceptibilidad al efecto de determinados fármacos utilizados para el tratamiento de COVID-19. Los ECG diarios son razonables para las personas con COVID-19 grave [6].

Hospitalización

Además del juicio clínico, la decisión de la hospitalización debe basarse en escalas validadas, tales como PSI (Pneumonia Severity Index) o CURB-65 (Confusion, Urea level, Respiratory rate, Blood pressure, and age ≥ 65), pero también debe considerar otros aspectos, como los beneficios y los riesgos de la hospitalización, la red de apoyo al paciente, la posibilidad del apego al autoaislamiento y el pleno acceso a los servicios de salud.

Se sugiere utilizar adicionalmente escalas para identificar la gravedad y el riesgo de mortalidad en pacientes con sospecha de infección, como por ejemplo NEWS (National Early Warning Score) o qSOFA, que permitan a los médicos identificar y valorar tempranamente a los pacientes críticamente enfermos [25].

DISCUSIÓN

El SARS-CoV-2 es un betacoronavirus, que tiene como huésped natural a los murciélagos y los pangolines como huésped intermedio. Se cree que se originó por el contacto humano con secreciones respiratorias o del tracto gastrointestinal de animales infectados.

El SARS-CoV-2, ocasiona un espectro clínico muy similar a otros procesos infecciosos respiratorios, ha ocasionado la declaratoria de pandemia mundial debido a su rápida propagación, a través del contacto con secreciones respiratorias de personas sintomáticas o no sintomáticas, tiempo de latencia de hasta 24 días, y viabilidad en superficies prolongada.

La detección temprana de un caso sospechoso y su aislamiento oportuno, evitan la propagación de virus, en tanto se realizan las pruebas de detección viral, consideradas como gold estándar.

Los altos costos de estas pruebas y la limitada disponibilidad, han hecho que se opte por pruebas serológicas de anticuerpos en contra de SARS-CoV-2, lo cual no es lo ideal como método diagnóstico, sino como vigilancia y determinación de inmunidad, sobre todo en el personal de salud.

La interpretación de los resultados de estas pruebas también es importante, depende del tiempo en el que se realiza, y las condiciones de la toma de muestras.

Existe una amplia batería de exámenes que pueden ayudar a determinar el grado de respuesta inflamatoria sistémica y daño orgánico, y predecir el riesgo de complicaciones y progreso a enfermedad grave, pero debe analizarse sus altos costos.

Los exámenes básicos a considerarse: una biometría hemática, tiempos de coagulación, química sanguínea, perfil hepático, velocidad de sedimentación, PCR, gases arteriales, dímero D pueden facilitar la evaluación del paciente.

En lugares con recursos limitados, una radiografía de tórax puede ser suficiente para determinar neumonía por COVID-19, aunque la TAC de tórax es más sensible.

Las imágenes asociadas a COVID-19 incluyen opacidad en vidrio esmerilado bilateral, consolidaciones, broncograma aéreo, engrosamiento septal interlobular liso o irregular.

Se debe realizar un electrocardiograma a todo paciente hospitalizado que pueda requerir eventualmente tratamiento farmacológico para COVID-19, sobre todo con cloroquina o sus derivados, (solos o en combinación con otros fármacos), por el riesgo de prolongación de Qtc.

CONCLUSIONES

- El SARS-CoV-2 es un betacoronavirus, que tiene como huésped natural a los murciélagos y los pangolines como huésped intermedio.
- El SARS-CoV-2 puede transmitirse de persona a persona a través de gotitas respiratorias en el aire o depositadas en superficies, y posiblemente por la ruta fecal-oral.
- La vida media del SARS-CoV-2 en aerosoles es de aproximadamente 1.1 horas, 5.6 horas en acero inoxidable y 6.8 horas en plástico; el virus ha sido detectado en plástico y acero inoxidable después de 72 horas.
- El período de incubación del SARS-CoV2 es de 5.1 a 5.2 días, y el 97.5% de pacientes desarrollaron síntomas a los 11.5 días.
- La Reacción de Cadena de Polimerasa en tiempo real para la detección de ácido nucleico viral, es el estándar para el diagnóstico de COVID-19.
- La Radiografía de Tórax para el diagnóstico de COVI-19 demostró una sensibilidad de 59% en comparación con 86% para tomografía computarizada (TAC).

RESUMOS

1. Abdul Mannan Baig, Areeba Khaleeq, Usman Ali, and Hira Syeda. "Evidence of the COVID-19 Virus Targeting the CNS: Tissue Distribution, Host-Virus Interaction, and Proposed Neurotropic Mechanisms." *ACS Chem. Neurosci.* , 2020.: 11, 995-998.
2. ACP, COVID-19: An ACP Physician's Guide + Resources. *Transmission & Infection.* 03 30, 2020. https://assets.acponline.org/coronavirus/scormcontent/?_ga=2.40446250.900473625.1587600707-155226444.1587600707#/lessons/9DUdoMrVRLGejBatEG2ly5UeFpDi8w0d (accessed 03 23, 2020).
3. Adarsh Bhimraj, Rebecca L. Morgan, Amy Hirsch Shumaker, Valery Lavergne, Lindsey Baden, Vincent Chi-Chung Cheng, et al. "Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19." 04 21, 2020. www.idsociety.org/COVID19guidelines (accessed 05 20, 2020).

4. Arthur Y Kim, MD, FIDSA. "Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Management in hospitalized adults. UpToDate." 05 16, 2020. https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19-management-in-hospitalized-adults?search=sars-cov-2%20treatment&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2#H3923883497 (accessed 05 20, 2020).

5. Asensio E, Acunzo R, Uribe W, Saad EB, Sáenz L. "Recomendaciones para la medición del intervalo QT durante el uso de medicamentos para el tratamiento de infección COVID - 19." *Sociedad Latinoamericana del ritmo cardíaco.*, 2020.

6. BWH, Brigham and Women's Hospital. "COVID-19 Clinical Guidelines." 05 12, 2020. <https://covidprotocols.org/protocols/diagnostics/>.

7. CDC., Centro para la Prevención y Control de Enfermedades. "(COVID-19), Coronavirus Disease 2019. Testing." 04 28, 2020. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/testing/index.html> (accessed 05 2020).

8. D S C Hui, et al. "Aerosol Dispersion During Various Respiratory Therapies: A Risk Assessment Model of Nosocomial Infection to Health Care Workers." *Revista médica de Hong Kong.*, 2020.

9. FDA. EUA Authorized Serology Test Performance. 05 13, 2020. <https://www.fda.gov/medical-devices/emergency-situations-medical-devices/eua-authorized-serology-test-performance> (accessed 05 13, 2020).

10. Francisco M. Marty, M.D., Kaiwen Chen, B.S., and Kelly A. Verrill. "How to Obtain a Nasopharyngeal Swab Specimen (5 minutes)." *NEJM*, R.N. April 17, 2020: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMvcm2010260>. DOI: 10.1056/NEJMvcm2010260.

11. Han H, Yang L, Liu R, et al. "Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection." *Clin Chem Lab Med.* 2020., 2020: Disponible: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32172226>.

12. Helms J, Tacquard C, Severac F, et al. "High risk of thrombosis in patients in severe SARS-CoV-2

infection: a multicenter prospective cohort study." *Intensive Care Med.* , 2020.: Disponible: https://www.esicm.org/wp-content/uploads/2020/04/863_author_proof.pdf.

13. Ho Yuen Frank Wong, Hiu Yin Sonia Lam, Ambrose Ho-Tung Fong, Siu Ting Leung, Thomas Wing-Yan Chin, Christine Shing Yen Lo, et al. "Frequency and Distribution of Chest Radiographic Findings in COVID-19 Positive Patients." 03 27, 2020. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020201160> (accessed 05 2020).

14. Instituté auprès., de l'Agence Fédérale pour la Sécurité de la Chaîne Alimentaire. "Risque zoonotique du SARS-CoV2 (Covid-19) associé aux animaux de compagnie : infection de l'animal vers l'homme et de l'homme vers l'animal." marzo 2020. Disponible en: http://www.afsca.be/comitescientifique/avis/2020/_documents/Conseilurgentprovisoire04-2020_SciCom2020-07_Covid-19petitsanimauxdomestiques_27-03-20_001.pdf (accessed 04 20, 2020).

15. International Committee on Taxonomy of viruses. n.d. <http://www.ictvonline.org/> (accessed 05 2020).

16. Keith W. Hamilton, Christina Candeloro, Elle Saine, Brianna Lindsay, Stephen Saw, Vasilios Athans, et al. "Penn Medicine Treatment Guidelines for SARS-CoV-2 Infection." 05 21, 2020. <http://www.uphs.upenn.edu/antibiotics/COVID19.html> (accessed 05 23, 2020).

17. Khai Tran, et al. "Aerosol Generating Procedures and Risk of Transmission of Acute Respiratory Infections to Healthcare Workers: A Systematic Review. ." *PLOS One.*, 2020.

18. L. Wang, Y. Wang and D. Ye et al. "Review of the 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2) based on current." *International Journal of Antimicrobial Agents*, 2019: Disponible: <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105948>.

19. Leon Calya, Julian D. Druce, Mike G. Catton, David A. Jansb, Kylie M. Wagstaff. "The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro." *Antiviral Research.*, 2020.: 178-104787.

20. Luo P, Liu Y, Qiu L, et al. "Tocilizumab treatment in COVID-19: A single center experience. ." *J Med Virol.* , 2020.

21. Mao L, Wang M, Chen S, He Q, Chang J, Hong C,

- C, et al. "Neurological Manifestations of Hospitalized Patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective case series study." medRxiv, 2020: Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.22.20026500v1>. Chang J, Hong C, et al. "Neurologica
22. Maroto, María del Carmen, and Gonzalo Piédrola. "LOS CORONAVIRUS." *Anales RANM*, 2019: número 136 (03) · páginas 235 a 238.
23. Matthew P. Cheng, MDCM, MD, MSc Jesse Papenburg, MD Michael Desjardins, and MD, MPH Sanjat Kanjilal. "Diagnostic Testing for SARS-CoV-2." *Annals of Internal Medicine*, 13-04-2020: doi:10.7326/M20-1301.
24. Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al. "COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. ." *Lancet* , 2020: 395:1033.
25. México, Secretaría de Salud. Lineamiento para la atención de pacientes con COVID-19. México, 02 14, 2020.
26. MGH, Massachusetts General Hospital. "Guía de tratamiento COVID-19." 05 2020: Version 1.36.
27. Michigan., University of. INPATIENT GUIDANCE FOR TREATMENT OF COVID-19 IN ADULTS AND CHILDREN. 2020. http://www.med.umich.edu/asp/pdf/adult_guidelines/COVID-19-treatment.pdf(accessed 05 18, 2020).
28. Myint, Steven H. "Human Coronavirus Infections." In *The Coronaviridae. The Viruses.*, 389-401. Springer, Boston, MA: Siddell S.G. (eds), 1995.
29. OMS. Vigilancia mundial de la COVID-19 causada por la infección humana por el virus de la COVID-19. 03 20, 2020.
30. Panel, COVID-19 Treatment Guidelines. "Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines." National Institutes of Health, 2020: Disponible <https://covid19treatmentguidelines.nih.gov/>.
31. Primer Hospital Afiliado, Facultad de Medicina de la Universidad de Zhejiang. "Manual de Prevención y Tratamiento de COVID-19." 2020: Disponible: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-1-4899-1531-3_18.
32. Russell CD, Millar JE, Baillie JK. "Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. ." *Lancet.*, 2020: 395:473.
33. Saif., Linda J. "Animal coronavirus: lessons for SARS." In *Learning from SARS: Preparing for the Next Disease Outbreak -- Workshop Summary* , by Board on Global Health Forum on Microbial Threats, 138-148. Washington, D.C.: THE NATIONAL ACADEMIES PRESS. Disponible: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK92442/>, 2004.
34. SANDFORD GUIDE, WEB EDITION. Coronavirus, COVID-19, SARS. 2020. https://webedition.sanfordguide.com/en/sanford-guide-online/disease-clinical-condition/coronavirus?fbclid=IwAR2K03oTOr_5sbRP8YxoBrKPNRc9K5jCs9CahYQYR_yMfASm7j-yOD-Olg (accessed 05 20, 2020).
35. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. "Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy." *J Thromb Haemost.* 2020;18(5):1094-1099. , 2020: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32220112>.
36. US, FDA. "Recommendations for Investigational COVID-19 Convalescent Plasma. ." 2020: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/investigational-new-drug-ind-or-device-exemption-ide-process-cber/recommendations-investigational-covid-19-conv>.
37. US, FDA. "Remdesivir letter of EUA." 2020: <https://www.fda.gov/media/137564/download> (Accessed on May 01, 2020).
38. W. Guan, Z. Ni, Yu Hu, W. Liang, C. Ou, J. He, et al. "Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China." *N Engl J Med*, April 30, 2020: 382:1708-20.
39. Washington., University of. COVID-19 Treatments. Lopinavir-Ritonavir. 2020. <https://covid.idea.medicine.uw.edu/page/treatment/drugs/lopinavir-ritonavir/drug-summary> (accessed 05 23, 2020).
40. WHO, World health Organization. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). 2019. Disponible: Disponible en: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf> (accessed 04 22, 2020).
41. Zheng Y-Y, Ma Y-T, Zhang J-Y, Xie X. "COVID-19 and the cardiovascular system." *Nat Rev Cardiol*, 03-2020: Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41569-020-0360-5>.