



Revista Eugenio Espejo
ISSN: 1390-7581
ISSN: 2661-6742
revistaeugenioespejo@unach.edu.ec
Universidad Nacional de Chimborazo
Ecuador

Covid-19: fisiopatología, historia natural y diagnóstico

Sánchez Valverde, Alex Javier; Miranda Temoche, Cynthia Elena; Castillo Caicedo, Catty Rafaela; Arellano Hernández, Norma Betsabe; Tixe Padilla, Tania Magali
Covid-19: fisiopatología, historia natural y diagnóstico
Revista Eugenio Espejo, vol. 15, núm. 2, 2021
Universidad Nacional de Chimborazo, Ecuador
Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=572866949012>
DOI: <https://doi.org/10.37135/ee.04.11.13>

Covid-19: fisiopatología, historia natural y diagnóstico

Covid-19: pathophysiology, natural history, and diagnosis

Alex Javier Sánchez Valverde
Universidad de Especialidades Espíritu Santo, Ecuador
Hospital Luis Vernaza, Ecuador
javiervalverde18@hotmail.com

 <https://orcid.org/0000-0002-3215-6240>

DOI: <https://doi.org/10.37135/ee.04.11.13>
Redalyc: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=572866949012>

Cynthia Elena Miranda Temoche
Universidad Católica Santiago de Guayaquil, Ecuador
Centro de Salud Pascuales, Ecuador

 <https://orcid.org/0000-0001-6180-0691>

Catty Rafaela Castillo Caicedo
Hospital IESS Riobamba, Ecuador

 <https://orcid.org/0000-0003-3084-2762>

Norma Betsabe Arellano Hernández
Hospital Abel Gilbert Pontón, Ecuador

 <https://orcid.org/0000-0002-2502-3693>

Tania Magali Tixe Padilla
Hospital General Dr. Enrique Garcés, Ecuador

 <https://orcid.org/0000-0001-9339-1239>

Recepción: 11 Enero 2021
Aprobación: 19 Marzo 2021

RESUMEN:

SARS CoV-2 se transmite principalmente a través de la vía aérea. La media del tiempo desde la exposición hasta la presentación de la sintomatología es de 5 días. Los pacientes infectados pueden permanecer asintomáticos o tener un amplio espectro de manifestaciones como: fiebre, tos seca y malestar general. Aproximadamente, el 20% de pacientes con la COVID-19 requiere hospitalización (10% en área general, el 5% requiere cuidados intermedios y el 5% restante ingresa a cuidados intensivos debido a su estado de gravedad). Los exámenes de laboratorio y radiológicos muestran anomalías de común presentación, pero inespecíficas. El diagnóstico es a través de la prueba de reacción en cadena de polimerasa de transcripción inversa cuando detecta SARS CoV-2. El objetivo de la revisión que se presenta es sintetizar elementos importantes relacionados con la fisiopatología, manifestaciones clínicas y diagnóstico de la COVID-19.

PALABRAS CLAVE: COVID-19, SARS-CoV-2, coronavirus, fisiopatología, diagnóstico.

ABSTRACT:

SARS CoV-2 is transmitted primarily through the airway. The mean time from exposure to presentation of symptoms is 5 days. Infected patients can remain asymptomatic or have a wide spectrum of manifestations such as: fever, dry cough, and general malaise. Approximately 20% of patients with COVID-19 require hospitalization (10% in the general area, 5% require intermediate care, and the remaining 5% enter intensive care due to their serious condition). Laboratory and radiological examinations show common but nonspecific abnormalities. Diagnosis is through the reverse transcription polymerase chain reaction test when it detects SARS CoV-2. This systematic review aimed to synthesize important elements related to the physiopathology, clinical manifestations, and diagnosis of COVID-19.

KEYWORDS: COVID-19, SARS-CoV-2, Coronavirus, Pathophysiology, Diagnosis.

INTRODUCCIÓN

La COVID-19 está relacionado directamente con el incremento significativo de hospitalizaciones en centros de salud por neumonía.⁽¹⁾ Los cuadros asociados con esta patología desencadenan un síndrome hiperinflamatorio que termina en fallo multiorgánico por liberación excesiva de citoquinas.⁽²⁾ En casos severos se produce como consecuencia de una hiperestimulación linfomonocitaria.⁽³⁾ Dentro de los marcadores proinflamatorios predictores de mortalidad y gravedad de los pacientes con esta enfermedad se hallan: la elevación de ferritina e interleucina-6 y del dímero-D (LDH).^(4,5,6,7)

FISIOPATOLOGÍA

Mecanismo de entrada celular tropismo celular

Las proteínas estructurales principales que se encuentran en la superficie de la membrana de las partículas virales de SARS-CoV-2 son: Spike (S), de membrana (M) y de envoltura (E); mientras que, entre las accesorias están: hemaglutinina esterasa (HE), la 3, la 7a, entre otras). Estas son las encargadas del anclaje y entrada de esos microorganismos a las células del hospedador.⁽⁸⁾

Particularmente, el dominio de anclaje al receptor SARS-CoV-2 se encuentra localizado en la proteína S de la membrana.⁽⁹⁾ Lo que resulta similar en SARS-CoV en lo relativo a la afinidad con el receptor de la célula huésped, que en ambos casos es el ACE2.^(10,11)

El receptor ACE2 es de membrana tipo I. En condiciones normales, su función principal es la escisión proteolítica de la angiotensina 1 en angiotensina 1-9; mientras que, en condiciones patológicas es el sitio de unión de la proteína . de diversos coronavirus.⁽¹²⁾

La proteína S posee dos subunidades: S1 y S2, la primera es la que se une al receptor de la célula huésped al poseer el dominio de anclaje SARS-CoV-2.⁽¹⁰⁾ Al romperse la estabilidad del de la proteína S, se forma un enlace fuerte entre el la subunidad S2 y el receptor ACE2.⁽¹²⁾

Ese fuerte enlace une la totalidad de la membrana SARS-CoV-2 con la membrana de la célula huésped, ingresando a esta por medio de endocitosis. Las partículas virales liberan su ARN que se une al ADN viral, iniciando el ciclo de replicación viral, las que salen de la célula huésped por medio de exocitosis.⁽⁸⁾

El SARS-CoV-2 no tiene afinidad por otro receptor diana clásico de otros coronavirus como la aminopeptidasa N o el dipeptidil peptidasa 4.^(11,12) Su afinidad por el receptor ACE2 es peculiar, siendo de diez a veinte veces más fuerte que SARS-CoV,^(12,13) lo que explica su alto poder de contagio.⁽¹⁴⁾

Las células con mayor capacidad receptora son las ACE2, las que están presentes en los humanos independientemente de la edad o género. Estas se distribuyen a lo largo del organismo, pudiéndose hallar en: los neumocitos tipo II del alveolo pulmonar, las células epiteliales estratificadas del esófago, los enterocitos con capacidad de absorción del íleon y del colon, los colangiocitos, las células miocárdicas, las células epiteliales del túbulo proximal renal y las células uroteliales de vejiga. Ante la sospecha de infección por SARS-CoV-2, la sintomatología en esos aparatos debe ser tomada en cuenta.^(15,16,17)

Tormenta de citoquinas

Una vez que el ARN de las partículas de SARS-CoV-2 inicia su traducción y transcripción, se generan dos procesos: el primero relacionado con la elevada demanda de fabricación de proteínas virales provocando estrés celular que termina en apoptosis de las células diana; mientras que en el segundo, el ARN viral actúa en un patrón molecular asociado a patógenos, que lo lleva a ser reconocido por las células del sistema inmune, iniciándose la cascada de citoquinas, la activación y migración de neutrófilos.⁽¹⁸⁾

La respuesta inmune induce la producción incontrolada de citoquinas proinflamatorias (el factor de necrosis tumoral α , interleucina 1 β , interleucina 6, interleucina 8, interleucina 12, la proteína 10 inducible por interferón gamma, proteína inflamatoria de macrófagos 1-alfa y la proteína quimioatrayente de

monocitos 1. Este fenómeno de le denomina tormenta de citoquinas y se ha vinculado con la génesis de síndrome de distrés respiratorio agudo y de la falla multiorgánica.⁽¹⁹⁾

En los primeros 99 casos confirmados de COVID-19 se relacionó con la tormenta de citoquinas con pacientes en estado de severidad, hallándose en el 17% de los pacientes con distrés respiratorio agudo y en el 11% de los pacientes con fallo multiorgánico.⁽²⁰⁾ Sin generar daño tisular extensivo únicamente, también se ha asociado con una coagulación intravascular diseminada.⁽⁸⁾

El proceso por el cual se produce la tormenta de citoquinas es complejo. La primera línea de defensa que reacciona es dentro de la vía respiratoria, donde el sistema inmune innato está compuesto principalmente por macrófagos alveolares y células dendríticas; las que son presentadoras de antígeno y las encargadas de defender al cuerpo contra las partículas virales.^(21,22)

Existen dos vías por las cuales, las células presentadoras de antígeno adquieren partículas virales: una, mediante la fagocitosis de células apoptóticas con partículas de SARS-CoV-2 en su interior y la otra, por medio de una infección directa de partículas virales a través de receptores ACE2.⁽²²⁾

Independientemente de la vía por la cual las células presentadoras de antígeno obtienen las proteínas virales SARS-CoV-2, su objetivo final es la activación de linfocitos durante la producción de anticuerpos que comienza una semana posterior al inicio de la sintomatología en el caso de linfocitos B.⁽²³⁾ Por otra parte, la activación de los linfocitos T se refleja por el aumento de expresión de CD69, CD38 y CD44; marcadores específicos de activación de linfocitos T CD4. y CD8..⁽²²⁾

Los linfocitos T son activados por las citoquinas: interleucina 1 β , proteína 10, interferón gamma y la proteína quimioatrayente de monocitos 1.⁽²⁴⁾ Una vez que estos se encuentran en el intersticio del órgano el subtipo T CD4. comienzan a liberar de manera descontrolada interleucina 6 y factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF); mientras que, el subtipo T CD8. mantiene solo secreción constante de GM-CSF.⁽²⁵⁾ La elevación de GM-CSF lleva al reclutamiento de células inflamatorias especialmente de monocitos CD14.CD16. que a su vez potencian la liberación de GM-CSF y la liberación de interleucina 6.^(22,25)

Posteriormente, se reclutan neutrófilos por la liberación de interleucina 8 y 6 a partir de las células epiteliales pulmonares infectadas por partículas de SARS-CoV-2⁽²²⁾ y por el aumento de los niveles de interleucina 6 desde los linfocitos T y monocitos.⁽²⁵⁾ El resultado final es la migración de grandes cantidades de células inmunes y liberación de grandes cantidades de citoquinas a nivel local. Aunque, este mecanismo tiene la función de reclutar células para atacar y eliminar partículas virales, el exceso de neutrófilos, linfocitos T y monocitos generan daño tisular inflamatorio.^(22,25) Así, las mismas citoquinas promueven el daño tisular incluso llegando a inducir estados de fibrosis como en el caso de la interleucina 6 y 1 β .^(21,22)

Es probable encontrar linfopenia en sangre periférica con predominio de los linfocitos T,⁽⁵⁾ lo que contrasta con la activación y migración de esos linfocitos hacia los órganos afectados.⁽²²⁾ Esto puede explicarse en los diversos subtipos de linfocitos T CD4. activados. El subtipo Th2 está encargado de inhibir la respuesta inflamatoria, por lo que se encuentra elevado también en pacientes con la COVID-19,⁽²⁴⁾ pudiendo generar una retroalimentación negativa que termina en la linfopenia observada en pacientes con cuadros severos. Inicialmente los linfocitos incrementan su migración y potencian la respuesta celular encontrada en los órganos afectados.⁽⁵⁾

Hipercoagulabilidad y endotelio patía

Los pacientes en estado crítico por la COVID-19 padecen estados de trombosis macrovascular y microvascular. Al respecto, se han reportado: tromboembolismo pulmonar, trombosis venosa profunda, trombosis relacionada al catéter, enfermedad cerebrovascular isquémica, acrosíndromes y síndrome de fuga capilar en órganos como pulmones, riñones y corazón.⁽²⁶⁾

Datos de exámenes complementarios de laboratorio clínico señalan la presencia de un incremento de dímero D, la prolongación del tiempo de protrombina y una disminución modesta del recuento de plaquetas.⁽²⁷⁾ Esos cambios forman parte de la génesis del fallo multiorgánico⁽²⁶⁾ y constituye la causa por la que la coagulopatía en pacientes con la COVID-19 se convierte en un factor que aumenta el riesgo de muerte.⁽²⁸⁾

Una de las explicaciones radica en el tropismo por los receptores ACE2 que poseen las partículas de SARS-CoV-2,⁽¹¹⁾ los que se han observado en el endotelio de las venas, arterias y células musculares lisas arteriales del cerebro. Esto produce disfunción e inflamación de la microvasculatura que altera el flujo vascular y da inicio a la activación plaquetaria formando trombos.⁽²⁹⁾

La hipoxia causa vasoconstricción que reduce el flujo y aumenta el daño endotelial.⁽²⁶⁾ Además, promueve la alteración de gen de la proteína de respuesta de crecimiento temprano 1, cambiando el fenotipo del endotelio hacia un estado pro inflamatorio y pro coagulante.⁽³⁰⁾

El ambiente pro inflamatorio causado por la hipoxia libera el factor tisular (FT) junto a multímeros ultra largos de factor Willebrand, activando a las plaquetas circundantes que junto a los neutrófilos y monocitos circundantes secretan trampas extracelulares de plaquetas, iniciando una cascada de coagulación por la vía FT/FVIIa.⁽²⁶⁾

HISTORIA NATURAL DE LA ENFERMEDAD

Periodo de incubación

Existen diversas estimaciones del periodo de incubación del SARS-CoV-2, pero las más aceptadas mantienen que oscilan entre 4 a 5.1 días (característica similar al SARS-CoV y el MERS-CoV).⁽¹⁴⁾

Espectro clínico del COVID-19

La severidad clínica de la COVID-19 se divide en cinco grupos, cada uno con sus características clínicas particulares:⁽³¹⁾

1. Asintomática: sin clínica aparente ni cambios imagenológicos, pero con RT-PCR positivo.
2. Leve: síntomas confinados al tracto respiratorio superior, en los que se incluye: fiebre, malestar general y tos. Sin cambios imagenológicos y RT-PCR positivo.
3. Moderada: pacientes con signos de neumonía, cambios imagenológicos y RT-PCR positivo.
4. Severa: disnea y frecuencia respiratoria ≥ 30 respiraciones/min. En reposo, una saturación de oxígeno $\leq 93\%$ o PaFi ≤ 300 mmHg. Lesiones imagenológicas progresan # 50% en un lapso de 24 – 48 horas y RT-PCR positivo.
5. Crítica: progresión rápida de la enfermedad acompañado de: fallo respiratorio, necesidad de ventilación mecánica, shock o fallo multiorgánico y RT-PCR positivo.

Las infecciones leves y moderadas comprenden el 80,9% de los casos registrados; las severas, el 13,8% y las críticas, el 4,7%.⁽¹²⁾ La prevalencia de pacientes asintomáticos difiere atendiendo al grupo etario. En población adulta es del 1,2%; mientras que, en población pediátrica es del 15,8%.^(12,31)

La edad se ha relacionado con la severidad de la enfermedad. En China, predominaron los pacientes de 30 y 65 años, representando el 71.45%.⁽¹²⁾ Sin embargo, en el contexto europeo, la infección prevaleció en los adultos mayores: 49.9% en España, 58.1% en Holanda, 36.0% en Italia y 27.0% en Alemania.⁽¹⁴⁾ La tasa de hospitalización por la COVID-19 se incrementó de manera proporcional según la edad: 1% en afectados de 20 a 29 años, 4% de 50 a 59 años y 18% en mayores de 80 años.⁽³²⁾

La población pediátrica resultó menos afectada que la adulta,⁽³²⁾ reportándose un 0.35% en China,⁽¹²⁾ de 0.8% a 2.8% en Europa y un 1.7 en Estados Unidos.^(14,34) En este grupo etario, la tasa de hospitalización se comporta inversamente proporcional en cuanto a la progresión de la edad, pues se predominan los menores de 1 año.⁽³⁴⁾

Factores de progresión de severidad

Algunas comorbilidades constituyen factores de riesgo de la evolución al espectro severo de la COVID-19:⁽³²⁾

- Enfermedad cardiovascular.
- Diabetes mellitus.
- Hipertensión.
- Enfermedad pulmonar crónica.
- Cáncer.
- Enfermedad renal crónica.
- Obesidad.
- Tabaquismo.

Algunas alteraciones en los parámetros de laboratorio asociados con un estado proinflamatorio y procoagulante resultan indicadores de malos pronósticos como el fallo multiorgánico:^(30,32)

- Linfopenia.
- Elevación de enzimas hepáticas.
- LDH elevado.
- Elevación de marcadores agudos de inflamación (PCR, ferritina).
- Elevación de dímero-D.
- Alargamiento del tiempo de protrombina.
- Elevación de troponinas.
- Elevación de CPK.
- Marcadores de injuria renal (elevación de creatinina, anuria).

Manifestaciones clínicas

Los síntomas más frecuentes son fiebre, tos seca y malestar general, representando el 98%, 76% y 44% de los pacientes respectivamente. También, se informa la presencia de síntomas gastrointestinales como diarrea (3%) y neurológicos como cefalea (28%).⁽¹²⁾ El aumento de la prevalencia de reportes de anosmia y ageusia provocó que la Academia Americana de Otorrinolaringología y la Asociación Británica de Otorrinolaringología los consideraran entre la sintomatología primara a considerar durante el diagnóstico presuntivo de la COVID-19.⁽³⁵⁾

EVALUACIÓN Y DIAGNÓSTICO

Cambios imagenológicos encontrados en la COVID-19

Li et al.⁽³⁶⁾ señalan a la tomografía computarizada (TAC) de tórax como la técnica de imagen con mayor eficacia para valorar a un paciente con la COVID-19. Tras analizar 4356 TACs de tórax, se observó una sensibilidad del 90% y una especificidad del 96% al ser comparadas con otras de pacientes con neumonía de etiología diferente.⁽³⁶⁾ También resulta efectiva en la evaluación de la progresión de la enfermedad⁽³⁷⁾ y posibilita identificar casos de RT-PCR negativo, se considera más sensible que esta última durante el diagnóstico.⁽³⁸⁾

Los cambios característicos en la TAC de tórax de un paciente con la COVID-19 son: opacidades en vidrio deslustrado con o sin consolidación y engrosamiento pleural adyacente al lugar afectado; además de compromiso pulmonar bilateral de distribución periférica con afectación lobar inferior.⁽³²⁾

Al respecto, la Sociedad de Radiología Torácica junto al Colegio Americano de Radiología clasificaron las TACs de tórax en tres categorías: típica, indeterminada y atípica. Además de las alteraciones mencionadas, la típica incluye opacidades en vidrio deslustrado multifocales de morfología circular con o sin consolidación y presencia del signo del halo invertido u otros hallazgos de neumonía organizada.⁽³⁹⁾

No obstante, atendiendo a la falta de accesibilidad a tomografías en diversas partes del mundo, sumado al difícil control de descontaminación de la sala de tomografía y del transporte del paciente, también se

recomienda el uso de otras técnicas de imagen más accesibles, como la radiografía AP de tórax,⁽⁴⁰⁾ en la que se buscan cambios similares a los mencionados para la TAC de tórax.⁽³²⁾

Detección viral

La técnica de laboratorio clínico RT-PCR es la prueba diagnóstica principal para detectar la presencia de SARS-CoV-2.⁽¹⁰⁾ Esta utiliza muestras recolectadas a partir de hisopados nasales o faríngeos, lavados bronqueo alveolares o hisopados rectales.⁽⁴⁰⁾ Su efectividad es variable: las muestras tomadas en el área de la vía aérea inferior tienen mayor carga viral y ende son más sensibles.⁽³²⁾

Los hisopados nasofaríngeos han demostrado brindar más efectividad que los orofaríngeos.^(41,42) Además de tener una menor tasa de falsos negativos.⁽³²⁾

El rango de sensibilidad de la RT-PCR se sitúa en un rango entre 30 y 60%; por lo que, las pruebas de detección de anticuerpos IgG/IgM podrían ayudar como complemento orientando respuesta inmune y pronóstico; ya que esta detecta si el paciente tuvo o tiene la COVID-19, con elevaciones de IgM al inicio de la infección y elevaciones de IgG en la mitad y final de la enfermedad.^(40,43)

Detección clínica/epidemiológica

Atendiendo al contexto epidemiológico, la COVID-19 se puede clasificar en tres tipos de casos:⁽⁴⁴⁾

- Sospechoso: paciente con enfermedad respiratoria aguda (fiebre y un síntoma respiratorio al menos), independientemente del requerimiento de hospitalización, sin otro diagnóstico que justifique la sintomatología y haber viajado a algún país con reporte de transmisión local o haber tenido contacto cercano con algún caso confirmado en los 14 días previos.

- Probable: sospechoso al que no se le haya podido realizar la RT-PCR o con reporte de laboratorio negativo.

- Confirmado: con reporte positivo de laboratorio, independientemente de la sintomatología.

Resulta importante destacar que la detección temprana de pacientes sospechosos es el primer paso para la prevención de la COVID-19,⁽⁴³⁾ los que deben mantenerse en estado de aislamiento acompañado de un seguimiento clínico estricto, la toma de muestra para prueba de RT-PCR y seguimiento de los contactos recientes.^(44,45)

Infección asintomática

Se ha encontrado relación entre pacientes asintomáticos y la propagación SARS-CoV-2 a la comunidad, sobre todo en aquellos que tienen factores de riesgo asociados con la evolución a estados de gravedad. También, la carga viral guarda una relación directa con la capacidad de propagación de la enfermedad.⁽⁴⁶⁾

En el periodo de incubación (asintomático) SARS-CoV-2 existe una mayor probabilidad de propagación de partículas virales a un ritmo acelerado.⁽⁴⁷⁾ Lo que disminuye la capacidad de control de la infección debido a la infraestimación de prevalencia.⁽³¹⁾

La población de pacientes asintomáticos es presumiblemente elevada cuando la prevalencia arriba al valor del 58%, diagnosticados por medio de RT-PCR. Los valores^(48,49)

Los pacientes asintomáticos no sufren alteraciones homeostáticas debido a las alteraciones en el mecanismo de entrada celular. En estos, la capacidad de enlace del receptor ACE2 y su número están disminuidos.⁽³¹⁾ Lo que resulta más claro en población pediátrica, donde los receptores ACE2 no tienen la madurez necesaria para un funcionamiento eficaz⁽⁵⁰⁾ y en los adultos mayores ya están disminuidos por lo que ocurre algo similar.⁽⁵¹⁾

CONCLUSIÓN

Los avances en la prevención y control exitoso de la COVID-19 requiere de procesos de investigación clínica exhaustiva relacionada con la respuesta inmune, que generen evidencias empíricas con fundamentos teóricos sólidos. Lo que permitirá dilucidar aspectos referentes a la transmisión e infección por el SARS-CoV-2 que aún no están totalmente claros.

Conflictos de intereses

Los autores declaran que no existen.

Declaración de contribución

Todos los integrantes participaron en la recolección de la información científica, así como en la redacción del artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mehta P, McAuley D, Brown M, Sanchez E, Tattersall R, Manson J. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression *The Lancet Infect Dis* [Internet]. 2020 [citado 12 Jun 2020]; 395(10229): 1033–1034. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30628-0/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30628-0/fulltext). [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0).
2. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet Infect Dis* [Internet]. 2020 [citado 13 Jun 2020]; 395(10223): 497–506. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30183-5/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30183-5/fulltext). [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5).
3. Gauna M, Bernava J. Recomendaciones diagnósticas y terapéuticas ante la Respuesta Inmune Trombótica Asociada a Covid-19 (RITAC). *Cor Salu* [Internet]. 2020 [citado 13 Jun 2020]; 2020; 12(1): 60-63. Disponible en: <http://www.revcorsalud.sld.cu/index.php/cors/article/view/615/1096>.
4. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med* [Internet]. 2020 [citado 14 Jun 2020]; 46(5): 846-848. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00134-020-05991-x>. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05991-x>.
5. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet Infect Dis* [Internet]. 2020 [citado 15 Jun 2020]; 395(10229):1054–1062. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30566-3/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30566-3/fulltext). [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3).
6. Li X, Xu S, Yu M, Wang K, Tao Y, Zhou Y, et al. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2020 [citado 15 Jun 2020]; 146(1): 110-118. Disponible en: [https://www.jacionline.org/article/S0091-6749\(20\)30495-4/fulltext](https://www.jacionline.org/article/S0091-6749(20)30495-4/fulltext). <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.04.006>.
7. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med* [Internet]. 2020 [citado 14 Jun 2020]; 180(7): 934-943. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2763184>. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994>.
8. Shereen M, Khan S, Kazmi A, Bashir N, Siddique R. COVID-19 infection: Origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses. *Journal of Advanced Research* [Internet]. 2020 [citado 15 Jun 2020]; 24: 91-98. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2090123220300540?via%3Dihub>. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2020.03.005>.
9. Qiu Y, Zhao Y, Wang Q, Li J, Zhou Z, Liao C, et al. Predicting the angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) utilizing capability as the receptor of SARS-CoV-2. *Microbes Infect* [Internet]. 2020 [citado 16 Jun 2020]; 22(4-5): 221-225. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1286457920300496?via%3Dihub>. <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2020.03.003>.
10. Helmy Y, Fawzy M, Elasad A, Sobieh A, Kenney S, Shehata A. The COVID-19 Pandemic: A Comprehensive Review of Taxonomy, Genetics, Epidemiology, Diagnosis, Treatment, and Control. *J Clin Med* [Internet]. 2020 [citado 16 Jun 2020]; 9(4): 1225. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2077-0383/9/4/1225>. <https://doi.org/10.3390/jcm9041225>.

11. Zhou P, Yang X-L, Wang X-G, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* [Internet]. 2020 [citado 17 Jun 2020]; 579(7798): 270-273. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41586-020-2012-7>. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>.
12. Jin Y, Yang H, Ji W, Wu W, Chen S, Zhang W, et al. Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19. *Virus* [Internet]. 2020 [citado 17 Jun 2020]; 12(4): 372. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32230900/>. <https://doi.org/10.3390/v12040372>.
13. Liu Y, Gayle A, Wilder A, Rocklöv J. The reproductive number of COVID-19 is higher compared to SARS coronavirus. *J Travel Med* [Internet]. 2020 [citado 18 Jun 2020]; 27(2): 1-4. Disponible en: <https://academic.oup.com/jtm/article/27/2/taaa021/5735319>. <https://doi.org/10.1093/jtm/taaa021>.
14. Bulut C, Kato Y. Epidemiology of COVID-19. *Turk J Med Sci. Med* [Internet]. 2020 [citado 18 Jun 2020]; 50(SI-1): 563-570. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32299206/>. <https://doi.org/10.3906/sag-2004-172>.
15. Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, Holmes EC, Garry RF. The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nat Med* [Internet]. 2020 [citado 19 Jun 2020]; 26(4): 450-452. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41591-020-0820-9>. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0820-9>.
16. Xu H, Zhong L, Deng J, Peng J, Dan H, Zeng X, et al. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *Int J Oral Sci* [Internet]. 2020 [citado 19 Jun 2020]; 12(1): 8. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41368-020-0074-x>.
17. Li MY, Li L, Zhang Y, Wang X-S. Expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues. *Infect Dis Poverty* [Internet]. 2020 [citado 20 Jun 2020]; 9(1): 45. Disponible en: <https://idjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40249-020-00662-x>. <https://doi.org/10.1186/s40249-020-00662-x>.
18. Kakodkar P, Kaka N, Baig M. A Comprehensive Literature Review on the Clinical Presentation, and Management of the Pandemic Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Cureus* [Internet]. 2020 [citado 20 Jun 2020]; 12(4): 1-18. Disponible en: <https://www.cureus.com/articles/29670-a-comprehensive-literature-review-on-the-clinical-presentation-and-management-of-the-pandemic-coronavirus-disease-2019-covid-19>. <https://doi.org/10.7759/cureus.7560>.
19. Li H, Liu S, Yu X, Tang S, Tang C. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): current status and future perspectives. *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. 2020 [citado 21 Jun 2020]; 55(5): 105951. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0924857920301011?via%3Dihub>. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105951>.
20. 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* [Internet]. 2020 [citado 21 Jun 2020]; 395(10223): 507-513. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30211-7/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30211-7/fulltext). [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7).
21. Cascella M, Rajnik M, Cuomo A, Dulebohn SC, Di Napoli R. Features, Evaluation and Treatment Coronavirus (COVID-19). In: *StatPearls* [Internet]; 2020 [citado 21 Jun 2020]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776/>
22. Yuki K, Fujiogi M, Koutsogiannaki S. COVID-19 pathophysiology: A review. *Clin Immunol* [Internet]. 2020 [citado 22 Jun 2020]; 215: 1-7. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S152166162030262X?via%3Dihub>. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108427>.
23. Melgaço J, Azamor T, Ano A. Protective immunity after COVID-19 has been questioned: What can we do without SARS-CoV-2-IgG detection?. *Cell Immunol* [Internet]. 2020 [citado 22 Jun 2020]; 353: 104114. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0008874920302501?via%3Dihub>. <https://doi.org/10.1016/j.cellimm.2020.104114>.
24. Ye Q, Wang B, Mao J. The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19. *J Infect* [Internet]. 2020 [citado 22 Jun 2020]; 80(6): 607-613. Disponible en: [https://www.journalofinfection.com/article/S0163-4453\(20\)30165-1/fulltext](https://www.journalofinfection.com/article/S0163-4453(20)30165-1/fulltext). <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.037>.

25. Zhou Y, Fu B, Zheng X, Wang D, Zhao C, Qi Y, et al. Pathogenic T-cells and inflammatory monocytes incite inflammatory storms in severe COVID-19 patients. *Rev. Natl Sci* [Internet]. 2020 [citado 23 Jun 2020]. Disponible en: <https://academic.oup.com/nsr/article/7/6/998/5804736>. <https://doi.org/10.1093/nsr/nwaa041>.
26. Joly BS, Siguret V, Veyradier A. Understanding pathophysiology of hemostasis disorders in critically ill patients with COVID-19. *Intensive Care Med* [Internet]. 2020 [citado 23 Jun 2020]; 46(8): 1603-1606. Disponible en: https://link.springer.com/article/10.1007/s00134-020-06088-1?fbclid=IwAR0qmLQDCh3n_VFRMa5Q-zJP-9bK0aBHv_D31ylVmjqL_HxQust9pDUHNZ0. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06088-1>.
27. Levi M, Thachil J, Iba T, Levy J. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. *Lancet Haematol* [Internet]. 2020 [citado 24 Jun 2020]; 7(6): e438-e440. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lanhae/article/PIIS2352-3026\(20\)30145-9/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanhae/article/PIIS2352-3026(20)30145-9/fulltext). [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(20\)30145-9](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(20)30145-9).
28. 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* [Internet]. 2020 [citado 24 Jun 2020]; 18(4): 844-847. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jth.14768>. <https://doi.org/10.1111/jth.14768>.
29. Becker RC. COVID-19 update: Covid-19-associated coagulopathy. *J Thromb Thrombolysis* [Internet]. 2020 [citado 24 Jun 2020]; 50(1): 54-67. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jth.14768>. <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02134-3>.
30. Helms J, Tacquard C, Severac F, Leonard I, Ohana M, et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med* [Internet]. 2020 [citado 25 Jun 2020]; 46(6): 1089-1098. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00134-020-06062-x>. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06062-x>.
31. Gao Z, Xu Y, Sun C, Wang X, Guo Y, Qiu S, et al. A systematic review of asymptomatic infections with COVID-19. *J Microbiol Immunol Infect* [Internet]. 2020 [citado 25 Jun 2020]; 10: 1-5. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1684118220301134?via%3Dihub>. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.05.001>.
32. McIntosh K. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Epidemiology, virology, clinical features, diagnosis, and prevention. *UpToDate*; 2020 [citado 26 Jun 2020]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/covid-19-epidemiology-virology-and-prevention?search=Coronavirus+infection+covid+19+epidemiology+virology+clinical+features+diagnosis+and+prevention&source=search_result&selectedTitle=1%7E150&usage_type=default&display_rank=1.
33. Deville J, Song E, Ouellete C. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Considerations in children. *UpToDate*; 2020 [citado 26 Jun 2020]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/covid-19-management-in-children?search=coronavirus-disease-2019-covid-19-considerations-in-children%3E&source=search_result&selectedTitle=4%7E150&usage_type=default&display_rank=4.
34. Bialek S, Gierke R, Hughes M, McNamara L, et al. Coronavirus Disease 2019 in Children - United States, February 12–April 2, 2020. *Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 2020 [citado 26 Jun 2020]; 69(14): 422-426. Disponible en: https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6914e4.htm?s_cid=mm6914e4_w. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6914e4>.
35. Xydakis M, Dehgani P, Holbrook E, Geithoff U, Bauer C, Hautefort C, et al. Smell and taste dysfunction in patients with COVID-19. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2020 [citado 27 Jun 2020]; 20(9): 1015-1016. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(20\)30293-0/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(20)30293-0/fulltext). [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30293-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30293-0).
36. Li L, Qin L, Xu Z, Yin Y, Wang X, Kong B, et al. Artificial Intelligence Distinguishes COVID-19 from Community Acquired Pneumonia on Chest CT. *Radiology* [Internet]. 2020 [citado 27 Jun 2020]; 296(2): E65-E71. Disponible en: <https://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiol.2020200905>. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200905>.

37. Borghesi A, Maroldi R. COVID-19 outbreak in Italy: experimental chest X-ray scoring system for quantifying and monitoring disease progression. *Radiol Med* [Internet]. 2020 [citado 28 Jun 2020]; 125(5): 509-513. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11547-020-01200-3>. <https://doi.org/10.1007/s11547-020-01200-3>.
38. Fang Y, Zhang H, Xie J, Lin M, Ying L, Pang P, et al. Sensitivity of Chest CT for COVID-19: Comparison to RT-PCR. *Radiology* [Internet]. 2020 [citado 28 Jun 2020]; 296(2): E115-E117. Disponible en: <https://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiol.2020200432>. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200432>.
39. Simpson S, Kay F, Abbara S, Bhalla S, Chung J, Chung M, 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* [Internet]. 2020 [citado 28 Jun 2020]; 2(2). Disponible en: <https://pubs.rsna.org/doi/10.1148/ryct.2020200152>. <https://doi.org/10.1148/ryct.2020200152>.
40. Wang H, Li X, Li T, Zhang S, Wang L, Wu X, et al. The genetic sequence, origin, and diagnosis of SARS-CoV-2. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* [Internet]. 2020 [citado 28 Jun 2020]; 39(9): 1629-1635. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10096-020-03899-4>. <https://doi.org/10.1007/s10096-020-03899-4>.
41. Ortiz E, Simbaña K, Diaz A, Barreto A, Moyano C, Arcos V, et al. Epidemiological, socio-demographic and clinical features of the early phase of the COVID-19 epidemic in Ecuador. *Public and Global Health* [Internet]. 2020 [citado 29 Jun 2020]. Disponible en: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.05.08.20095943>. <https://doi.org/10.1101/2020.05.08.20095943>.
42. Kujawski, S, Wong, K, Collins, J, et al. Clinical and virologic characteristics of the first 12 patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in the United States. *Nat Med* [Internet]. 2020 [citado 29 Jun 2020]; 26(6): 861-868. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41591-020-0877-5>. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0877-5>.
43. To K, Tsang O, Leung W, Tam A, Wu T, Lung D, et al. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. *The Lancet Infect Dis* [Internet]. 2020 [citado 30 Jun 2020]; 20(5): 565-574. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(20\)30196-1/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(20)30196-1/fulltext). [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30196-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30196-1).
44. Padhi A, Kumar S, Gupta E, Saxena S. Laboratory Diagnosis of Novel Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection. *Medical Virology* [Internet]. 2020 [citado 01 julio 2020]; 95-107. Disponible en: https://link.springer.com/chapter/10.1007%2F978-981-15-4814-7_9. https://doi.org/10.1007/978-981-15-4814-7_9.
45. Chan J, Kok K, Zhu Z, Chu H, To K, Yuan S, et al. Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. *Emerg Microbes Infect.* [Internet]. 2020 [citado 01 julio 2020]; 9(1): 221-236. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/22221751.2020.1719902>. <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1719902>.
46. Gao M, Yang L, Chen X, Deng Y, Yang S, Xu H, et al. A study on infectivity of asymptomatic SARS-CoV-2 carriers. *Respir Med* [Internet]. 2020 [citado 02 julio 2020]; 169: 106026. Disponible en: [https://www.resmedjournal.com/article/S0954-6111\(20\)30166-9/fulltext](https://www.resmedjournal.com/article/S0954-6111(20)30166-9/fulltext). <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2020.106026>.
47. Huang L, Zhang X, Zhang X, Wei Z, Zhang L, Xu J, et al. Rapid asymptomatic transmission of COVID-19 during the incubation period demonstrating strong infectivity in a cluster of youngsters aged 16-23 years outside Wuhan and characteristics of young patients with COVID-19: A prospective contact-tracing study. *J Infect.* [Internet]. 2020 [citado 02 julio 2020]; 80(6): e1-e13. Disponible en: [https://www.journalofinfection.com/article/S0163-4453\(20\)30117-1/fulltext](https://www.journalofinfection.com/article/S0163-4453(20)30117-1/fulltext). <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.006>.
48. Sakurai A, Sasaki T, Kato S, Hayashi M, Tsuzuki S, Ishihara T, et al. Natural History of Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 [citado 03 julio 2020]; 383(9): 885-886. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMc2013020>. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2013020>.
49. Wang Y, Liu Y, Liu L, Wang X, Luo N, Li L. Clinical Outcomes in 55 Patients With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Who Were Asymptomatic at Hospital Admission in Shenzhen, China. *J Infect Dis*

[Internet]. 2020 [citado 03 julio 2020]; 221(11): 1770-1774. Disponible en: <https://academic.oup.com/jid/article/221/11/1770/5807958>. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa119>.

50. Skarstein E. ACE2, COVID19 and serum ACE as a possible biomarker to predict severity of disease. *J Clin Virol* [Internet]. 2020 [citado 04 julio 2020]; 126:1. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1386653220300925?via%3Dihub>. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104350>.
51. Swärd P, Edsfeldt A, Reepalu A, Jehpsson L, Rosengren B, Karlsson M. Age and sex differences in soluble ACE2 may give insights for COVID-19. *Crit Care* [Internet]. 2020 [citado 04 julio 2020]; 24(1): 221. Disponible en: <https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-020-02942-2>. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-02942-2>.