

Hospital Docente Clínico - Quirúrgico Hermanos Ameijeiras
Servicio de Medicina Interna
Convención Científica XXXVIII – Primer Simposio COVID -19

**Caracterización de pacientes con infección por SARS-CoV-2
en un hospital de atención secundaria.**

Autores: Dra. Marianne Nievas Sánchez.

Dra. Liem Estrella Hernández Cuesta.

Especialistas de primer grado en Medicina Interna.

La Habana

2020

Resumen

Introducción: En el mes de diciembre de 2019, un brote de casos de una neumonía grave causada por un nuevo virus SARS-CoV-2 se inició en China. La enfermedad por coronavirus tiene un curso variable y va desde la infección asintomática, las formas sintomáticas leves hasta la neumonía grave.

Objetivo: Caracterizar el comportamiento de la infección por el virus del SARS-CoV-2 en una sala de casos confirmados del Hospital Salvador Allende.

Metodología: Se realizó un estudio observacional, descriptivo, de corte transversal, de 54 pacientes con infección por el SARS-CoV-2. Los datos se recogieron de manera retrospectiva de historias clínicas de pacientes egresados entre el 1 de abril y el 1 de mayo del 2020 y de manera prospectiva a partir de esta fecha hasta el 25 de mayo del 2020. Se evaluaron variables clínico epidemiológicas, de laboratorio clínico e imagenológicas.

Conclusiones: Predominaron los pacientes del sexo masculino con una edad media de 50 años con la infección por el SARS-CoV-2. En los pacientes estudiados destacaron las comorbilidades con enfermedades crónicas no transmisibles como la hipertensión arterial, la diabetes mellitus y el asma bronquial. Predominó la forma asintomática de la enfermedad. Al evaluar las variables de laboratorio, la elevación de la eritrosedimentación, la presencia de trombocitopenia, linfopenia y valores elevados de LDH no fueron significativos ni se asociaron a desarrollo de formas graves de la enfermedad. En relación con los estudios imagenológicos no se identificaron alteraciones significativas tanto en sintomáticos como en asintomáticos.

Introducción

Durante siglos el mundo ha estado expuesto a varias pandemias de naturaleza viral o bacteriana que han amenazado a la raza humana. En el mes de diciembre de 2019, un brote de casos de una neumonía grave se inició en la ciudad de Wuhan, provincia de China. Los estudios epidemiológicos iniciales mostraron que la enfermedad era causada por un nuevo virus SARS-CoV-2 provocando la denominada “enfermedad por coronavirus 2019” (COVID - 19, por sus siglas en inglés) y que se expandía rápidamente, con un comportamiento agresivo en adultos entre los 30 y 79 años, con una letalidad global del 2,3 %¹.

La enfermedad continuó propagándose a otros países asiáticos y luego a otros continentes^{1,2}. El 11 de marzo de 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró a la COVID - 19 como pandemia, exhortando a todos los países a tomar medidas y aunar esfuerzos de control en lo que parece ser la mayor emergencia en la salud pública mundial de los tiempos modernos ³. A la fecha, en el mundo se reportan 44 millones 575 mil 20 los casos confirmados y 1 millón 175 mil 279 fallecidos, para una letalidad de 2,63 %. En Cuba se reportan 6 mil 801 casos, de ellos el 90, 8 % son pacientes recuperados de la enfermedad ⁴.

El curso de la COVID - 19 es variable y va desde la infección asintomática, las formas sintomáticas leves hasta la neumonía grave que requiere ventilación asistida y es frecuentemente fatal. La forma asintomática y las presentaciones leves son más comunes en niños, adolescentes y adultos jóvenes, en tanto que las formas graves se observan más en los mayores de 65 años y en personas con condiciones crónicas como diabetes mellitus, hipertensión arterial, enfermedad cardiovascular o cerebrovascular, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), entre otras ⁵⁻⁷.

El conocimiento de esta nueva infección viral es muy limitado y con incertidumbre en sus características clínico epidemiológicas. Aportar la mayor información posible constituye un paso importante para identificar mejores formas de abordar la enfermedad y perfeccionar las estrategias de control y tratamiento. Este estudio tiene como objetivo caracterizar el comportamiento de la infección por el virus del SARS-CoV-2 en 54 pacientes ingresados en una sala de casos confirmados en el

Hospital Salvador Allende de La Habana, a partir de la experiencia obtenida por las autoras en un período de 15 días de trabajo con estos pacientes.

Objetivos

General

Caracterizar el comportamiento de la infección por SARS-CoV-2 en una sala de casos confirmados del Hospital Salvador Allende.

Específicos

1. Identificar características epidemiológicas y clínicas de pacientes con infección por SARS-CoV-2.
2. Identificar la forma de presentación de la enfermedad.
3. Identificar las enfermedades crónicas diagnosticadas previo a la infección por el virus del SARS-CoV-2.
4. Relacionar variables de laboratorio clínico e imagenológicas con las formas asintomáticas y sintomáticas de la enfermedad.

Diseño metodológico

Tipo de investigación

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, de corte transversal, de pacientes diagnosticados con infección por el virus del SARS-CoV-2, en el Hospital Salvador Allende de La Habana. Los datos se recogieron de manera retrospectiva de las historias clínicas de pacientes egresados entre el 1 de abril y el 1 de mayo del 2020 y de manera prospectiva a partir de esta fecha hasta el 25 de mayo del 2020.

Universo de estudio

El universo de estudio estuvo conformado por 54 pacientes infectados con el virus del SARS-CoV-2, detectado por una prueba de Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) en una muestra de hisopado nasofaríngeo, que fueron ingresados en una sala de casos confirmados en el Hospital Salvador Allende durante el período analizado.

Criterios de inclusión

- Pacientes admitidos con la COVID - 19 en una sala de casos confirmados del Hospital Salvador Allende.

Criterios de exclusión

- Pacientes que fueron trasladados a otra sala o a la unidad de atención al grave.
- Pacientes menores de 18 años.

Métodos e instrumentos de recolección de datos

Se recopilaron de las historias clínicas de los pacientes datos epidemiológicos, síntomas, signos, valores de laboratorio, radiografías de tórax y se conformó una base de datos en Microsoft Office Excel 2007 lo que permitió la organización, almacenamiento y procesamiento de los datos.

Métodos de procesamiento estadístico, análisis de la información y técnicas a utilizar

El análisis estadístico se desarrolló con el programa IBM SPSS Statistic 20. Fue utilizado para el informe Microsoft Office Word 2007 con apoyo en los procesadores gráficos de Microsoft Office Excel 2007.

Para cumplimentar los objetivos propuestos, se analizaron las variables seleccionadas mediante el cálculo de números absolutos y porcentajes (%) como medidas de resumen para variables cualitativas y media y desviación estándar para las variables cuantitativas.

Para evaluar la asociación entre variables cualitativas se utilizó la prueba estadística Chi - cuadrado de Pearson (χ^2) o Test de Fisher y para las variables cuantitativas la Prueba U de Mann Whitney. En todas las pruebas estadísticas se utilizó un nivel de significación de 0,05 y una confiabilidad del 95 %. Las diferencias fueron consideradas estadísticamente significativas cuando el valor de p fue menor que 0,05. Los resultados se presentan en forma tabular y gráfica.

Resultados

Esta investigación incluye 54 pacientes hospitalizados en un centro de atención secundaria para el diagnóstico y tratamiento de la COVID - 19. La edad promedio fue de $50,7 \pm 14,8$ (osciló de 25 a 80 años). Los grupos etarios más afectados fueron el de 40 a 59 años con 27 pacientes (50 %), de los cuales 17 pertenecían al sexo masculino. El segundo grupo de edad más afectado fue el de 60 años y más, con 14 pacientes, para 25,9 %. En este grupo la distribución por sexos fue prácticamente igual (6 hombres y 8 mujeres) (**Gráfico 1**).

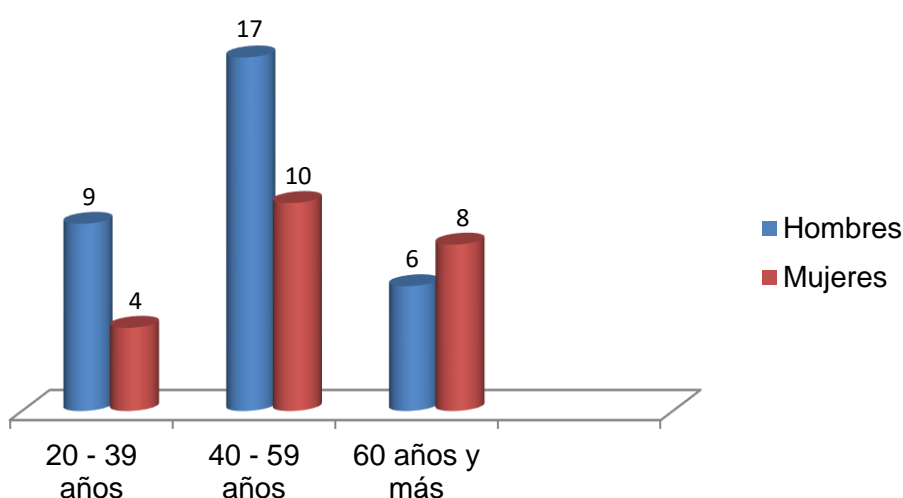


Gráfico 1. Distribución por sexos y grupos etarios.

La fuente de infección que predominó fue la autóctona (96,2 %), 38 pacientes fueron contactos de casos diagnosticados previamente y en 14 no se precisó la fuente de infección al momento del diagnóstico. Adquirieron la enfermedad en el extranjero sólo 2 pacientes (3,7 %).

De los 54 pacientes estudiados, 30 presentaron la forma asintomática, para 55,5 %, mientras que el resto sí presentó sintomatología de la enfermedad (24, para 44,4 %). Los síntomas y signos más frecuentes fueron la tos seca, la fiebre y la diarrea. Ninguno de los pacientes con síntomas presentó formas graves de la enfermedad. Los casos asintomáticos no presentaron síntomas durante la evolución de la enfermedad.

Las comorbilidades con enfermedades crónicas no transmisibles (48,1 %) destacaron por su frecuencia, dentro de este grupo sobresalieron la hipertensión arterial, la diabetes mellitus y el asma bronquial (**Gráfico 2**).

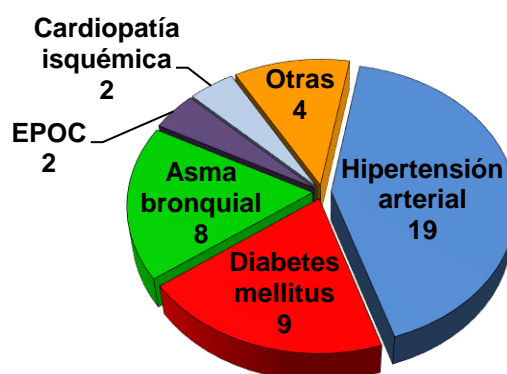


Gráfico 2. Presencia de comorbilidades en pacientes con infección por SARS-CoV-2

En todos los pacientes estudiados se aplicó el protocolo de tratamiento orientado por el Ministerio de Salud Pública (MINSAP) que incluye Cloroquina (250 mg) una tableta cada 12 horas por 10 días, Lopinavir / Ritonavir (250 mg) 2 cápsulas cada 12 horas por 30 días e Interferón alfa 2B recombinante (3 millones unidades) un bulbo intramuscular días alternos por 30 días. El 27,7 % de los pacientes presentaron reacciones adversas a este tratamiento; estas fueron la epigastralgia, las náuseas y las diarreas.

Los datos sobre las características clínicas de los pacientes con infección por SARS-CoV-2 sintomática y asintomática se presentan en la Tabla 1. Con relación a la edad predominaron los pacientes entre 40 y 59 años en ambos grupos. Los pacientes que fueron asintomáticos tenían una mayor proporción de hombres (16, para 53,3 %) en comparación con los sintomáticos (14, para 58,3 %).

La eritrosedimentación acelerada predominó durante el tiempo de seguimiento, sin cambios significativos ($p < 0,05$) en ambos grupos. En relación con los parámetros hematológicos no se demostró diferencia significativa, tanto en los pacientes asintomáticos como en los sintomáticos, cuando se evaluó la presencia de linfopenia con cifras menores de $1,5 \times 10^9/L$ y trombocitopenia con valores por

debajo de $150 \times 10^9/L$. Elevaciones en las cifras de lactato deshidrogenasa no fueron significativamente diferentes entre ambos grupos.

Se evaluó como estudio imagenológico la radiografía de tórax y no se identificaron alteraciones en el parénquima pulmonar, la pleura o el mediastino con diferencia significativa estadística, entre ambos grupos. Las alteraciones detectadas en este estudio fueron opacidades de aspecto inflamatorio y opacidades en vidrio deslustrado. Estas se observaron en cinco pacientes con síntomas de la enfermedad y dos asintomáticos.

Tabla 1. Características clínicas de pacientes con forma de presentación de la enfermedad sintomática y asintomática.

Variables		Sintomáticos n = 24		Asintomáticos n = 30		p
		No.	%	No.	%	
Grupos de edad (años)	20 – 39	6	25	7	23,3	0,75
	40 – 59	13	54,1	14	46,6	
	60 y más	5	20,8	9	30	
Sexo	Femenino	10	41,6	14	46,6	0,71
	Masculino	14	58,3	16	53,3	
Eritrosedimentación	< 30 mm/h	5	20,8	9	30	0,74
	30 – 50 mm/h	9	37,5	7	23,3	
	> 50 mm/h	10	41,6	14	46,6	
Conteo de plaquetas	< $150 \times 10^9/L$	3	12,5	3	10	0,46
	$150 - 400 \times 10^9/L$	21	87,5	27	90	
Conteo de linfocitos	< $1,5 \times 10^9/L$	9	37,5	6	20	0,82
	$1,5 - 4 \times 10^9/L$	15	62,5	24	80	
LDH	< 400 U/L	24	100	1	3,3	0,36
	≥ 400 U/L	-	-	29	96,6	
Radiografía de tórax	Normal	19	79,1	28	93,3	0,12
	Lesiones pleuropulmonares	5	20,8	2	6,6	

Abreviaturas: LDH = lactato deshidrogenasa.

Fuente: Historia clínica.

Discusión

Desde los primeros casos diagnosticados en China en noviembre de 2019, la transmisión del nuevo virus SARS-CoV-2 mostró un carácter pandémico en menos de seis meses, afectando rápidamente a más de 180 países y 2 millones 588 mil personas en todos los continentes⁸. La infección puede cursar asintóticamente o causar la enfermedad denominada COVID - 19, cuyo espectro de manifestaciones clínicas es variable. Por medio de este estudio se evaluaron características clínico epidemiológicas y de laboratorio de 54 pacientes con infección por el virus del SARS-CoV-2 con presentación sintomática y asintomática de la enfermedad.

En relación con las características epidemiológicas del total de pacientes estudiados, la edad media coincide con otros reportes⁹ que la ubican en la quinta década de la vida. Los pacientes de 60 o más años de edad tuvieron una frecuencia en este reporte superior a lo registrado por otros estudios^{9,10}. Con relación a la distribución por sexos, predominaron los pacientes pertenecientes al sexo masculino, lo cual se corresponde con una serie de casos de Asia¹⁰ donde contabilizan más casos de hombres. En Europa, la tendencia de las personas afectadas a lo largo de la epidemia ha presentado un patrón desigual. España, Bélgica, Portugal y Holanda reportan inicialmente mayor proporción de hombres, pero a partir del 31 de marzo la magnitud de las cifras se igualó al aumentar en las mujeres. Para explicar esta variabilidad de sexos a la COVID - 19 se proponen explicaciones genéticas y hormonales. Las mujeres son menos susceptibles a las infecciones virales debido a sus cromosomas X y hormonas sexuales. También existen diferencias según el sexo en la exposición a determinados riesgos, como el de los pacientes del mercado mayorista de mariscos de Wuhan, que mayoritariamente fueron hombres, o los comportamientos de riesgo, como fumar tabaco, que es más frecuente en hombres¹¹.

Con respecto a las comorbilidades preexistentes en los pacientes estudiados se destacó la mayor frecuencia de enfermedades crónicas no transmisibles como la hipertensión arterial y la diabetes mellitus, lo que ha sido reconocido por otros autores como Li et al.¹² que reportan en una revisión sistemática y metaanálisis de pacientes con COVID - 19 frecuencia de comorbilidades como hipertensión arterial,

enfermedad cardio - cerebrovascular y diabetes de 17,1 %, 16,4 % y 9,7 %, respectivamente.

Es conocido que la presencia de comorbilidades como la EPOC, la cardiopatía isquémica, la hipertensión arterial y la diabetes mellitus pueden incrementar el riesgo de presentar enfermedad grave y admisión a unidad de atención al grave. Jain et al.¹³ en una revisión sistemática con metaanálisis, reportaron que la presencia de cardiopatía isquémica y la hipertensión arterial incrementaron el riesgo de enfermedad grave y de admisión a unidad de atención al grave en alrededor de cuatro veces. Otros autores han reportado que la presencia de hipertensión arterial y diabetes mellitus en los pacientes graves y admitidos a unidad de atención al grave fue dos veces más alta que en los pacientes graves no admitidos a este servicio¹². En esta investigación los pacientes con SARS-CoV-2 y comorbilidades no presentaron signos de gravedad ni necesidad de ser admitidos en unidad de atención al grave, esto fue atribuido a que los pacientes incluidos en este estudio presentaron síntomas leves o fueron asintomáticos al momento del diagnóstico y durante la evolución de la enfermedad.

Actualmente no existe ningún fármaco aprobado para el tratamiento de la COVID - 19. Se emplean fármacos de manera empírica según experiencia y disponibilidad, pero no existen estudios controlados que demuestren su eficacia y seguridad. Estudios recientes avalan que con el uso de los antirretrovirales, la hidroxicloroquina, el remdesivir, entre otros, las principales reacciones adversas que se han documentado en el 28 % de los pacientes tratados son los efectos adversos gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarreas, dolor epigástrico). Otras menos frecuentes y que son específicas a determinados fármacos como la hidroxicloroquina, son la prolongación del intervalo QT, las discrasias sanguíneas y la sordera¹³.

Se plantea que el número de personas asintomáticas contagiadas con el SARS-CoV-2 puede oscilar entre 25 y 40 % del total, porque poseen una respuesta inmunitaria conservada que, según se indica, es capaz de combatir eficientemente el virus y además este dato supondría una buena explicación del porqué el virus ha logrado extenderse rápidamente en Cuba y en todo el mundo ^{14,15}. El porcentaje de casos con presentación asintomática de la enfermedad en nuestro estudio es similar

al reportado en el suceso que tomó gran relevancia en el crucero *Diamond Princess* en Japón, donde se detectó que cerca de 50 % de los casos positivos eran asintomáticos ¹⁶. Otro estudio realizado en la población de Wuhan describió una razón de sujetos asintomáticos de 30,8 % ¹⁷. Esto se atribuye al número cada vez mayor de casos con la forma asintomática de la enfermedad, por lo cual es de vital importancia vigilar a este tipo de pacientes para evitar rebrotes y posibles colapsos de los servicios de salud.

La distribución por edades cuando se compararon ambos grupos fue similar a lo reportado por Yang et al. ⁹ en un estudio comparativo de 78 pacientes sintomáticos y asintomáticos con exposición al mercado de mariscos de Hunan, en Wuhan, ciudad de China donde tuvo inicio el brote del nuevo coronavirus. En este mismo estudio la proporción mayor de mujeres (66,7 %) no se corresponde con nuestra serie de casos donde predominaron los hombres.

Uno de los reactantes de fase aguda que desde el inicio de la pandemia se asoció con su aumento y formas graves de la enfermedad, fue la eritrosedimentación. Este fue definido como el factor más poderoso para predecir la progresión de la enfermedad producida por el SARS-CoV-2 ^{18,19}. En su reporte agrupado de estudios, Lapić y col. ²⁰ evaluaron la utilidad de la eritrosedimentación para distinguir casos graves de la COVID - 19 con no graves. Aunque el resultado de este análisis se basó en muestras de pequeño tamaño, y además con heterogeneidad significativa entre los estudios, los investigadores sugieren que los casos graves de la COVID - 19 están asociados con elevaciones importantes de eritrosedimentación, en comparación con casos no graves, reflejo del grado de inflamación, respuesta y expresión de proteínas de fase aguda. En el actual estudio se evidenció una elevación de la eritrosedimentación cuando se compararon ambos grupos; este elemento no se asoció al hecho de que hubo pacientes que evolucionaron a la forma grave de la enfermedad, lo cual se justifica porque los casos incluidos en este estudio presentaron síntomas leves o fueron asintomáticos al momento del diagnóstico y durante la evolución de la enfermedad.

En esta investigación la presencia de trombocitopenia no mostró diferencias significativas entre ambos grupos. Tampoco se asoció a la presencia de formas graves de la enfermedad. Por su parte Lippi et al. ²¹ en estudios realizados plantean

que la presencia de trombocitopenia se asoció con un riesgo cinco veces mayor de COVID - 19 grave.

En pacientes con COVID - 19, el recuento de glóbulos blancos puede variar. Se ha informado la presencia de leucopenia, leucocitosis, eosinopenia y linfopenia, aunque la linfopenia parece ser la más común. Los linfocitos citotóxicos como los T y las células natural killer son necesarios para el control de la infección viral, y la alteración funcional de estos linfocitos está correlacionado con la progresión de la enfermedad ²². La linfopenia es un indicador efectivo y confiable de la gravedad y la hospitalización en pacientes con COVID - 19 ²². Cuando se compararon ambos grupos de pacientes en esta investigación, no se reportó que la linfopenia tuviera significación estadística, por lo que no fue evaluado como indicador para hospitalizar a pacientes con la enfermedad y tampoco se relacionó con la presencia de signos de gravedad.

Al evaluar el comportamiento de la LDH, niveles elevados de la misma no mostraron significación estadística. Otros autores han identificado que el incremento en las cifras de LDH aumenta de forma independiente el riesgo de enfermedad grave y de mortalidad por COVID - 19 ²³.

El colegio americano de radiología considera a la radiografía de tórax como un estudio recomendado en pacientes con enfermedad respiratoria aguda ²⁴. Tiene ventajas comparativas respecto de la tomografía axial computarizada en el contexto actual de la pandemia de la COVID - 19 que incluyen su fácil accesibilidad, menor dosis de radiación y posibilidad de realizar examen portátil disminuyendo la probabilidad del contagio al personal de salud. En un estudio de 64 pacientes con enfermedad confirmada ²⁵, radiografías iniciales demostraron tanto focos de condensación (59 %) como opacidades en vidrio esmerilado (41 %). Al comparar ambos grupos no fue significativa la presencia de alteraciones en la radiografía de tórax. Las principales alteraciones detectadas en esta investigación, en los pacientes que presentaron lesiones pleuropulmonares, coinciden con lo señalado en el estudio anterior: presencia de imágenes de opacidades inflamatorias y opacidades en vidrio esmerilado.

Conclusiones

1. Predominaron los pacientes del sexo masculino con una edad media de 50 años con la infección por el virus del SARS-CoV-2.
2. En los pacientes con infección por SARS-CoV-2 estudiados destacaron las comorbilidades con enfermedades crónicas no transmisibles como la hipertensión arterial, la diabetes mellitus y el asma bronquial.
3. Clínicamente predominaron los pacientes con la forma asintomática de la enfermedad.
4. Al evaluar las variables de laboratorio clínico, la elevación de la eritrosedimentación, la presencia de trombocitopenia, linfopenia y valores aumentados de LDH no fueron estadísticamente significativos ni se asociaron a desarrollo de formas graves de la enfermedad.
5. En relación con los estudios imagenológicos no se identificaron alteraciones significativas tanto en sintomáticos como en asintomáticos.

Referencias bibliográficas

1. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID - 19) outbreak in China: Summary of a report of 72314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. JAMA 2020. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>.
2. Guo YR, Cao QD, Hong ZS, Tan YY, Chen SD, Jin HJ, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak - an update on the status. Mil Med Res 2020;7:11. <https://doi.org/10.1186/s40779-020-00240-0>.
3. Adhanom - Ghebreyesus T. WHO Director General's opening remarks at the media briefing on COVID - 19 - 11 March 2020. Ginebra, Suiza: World Health Organization; 2020. Acceso 4 de abril de 2020. Disponible en <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-mediabriefing-on-covid-19---11-march-2020>.
4. Sitio Oficial de Gobierno del Ministerio de Salud Pública en Cuba. COVID - 19. Parte de cierre del 28 de octubre de 2020 a las 12 de la noche [citado 30/10/2020]. Disponible en: <https://salud.msp.gob.cu/2020/10/29>.
5. Guan Wj, Ni Zy, Hu Y, Liang Wh, Ou Cq, He Jx, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. N Engl J Med 2020. [Epub ahead of print] 18 de febrero de 2020. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>.
6. Chinese Center for Disease Control and Prevention, Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China. Beijing: China CDC Weekly; 2020. p.10. Acceso 17 de abril de 2020. Disponible en <http://weekly.chinacdc.cn/en/article/id/e53946e2-c6c4-41e9-9a9b-fea8db1a8f51>.

7. 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. Lancet 2020; 395:497-506. [Epub ahead of print] 15 de febrero de 2020. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5).
8. Oxford COVID - 19 Evidence Service. Transmission Dynamic Centre for Evidence-Based Medicine. CEBM. 2020 Abr [citado 20/05/2020]. Disponible en: <https://www.cebm.net/oxford-covid-19-evidence-service>.
9. Rongrong Y, Xien G, Yong X. Comparison of clinical characteristics of patients with asymptomatic vs symptomatic coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. Jama Network Open. 2020;3(5):e2010182. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.10182.
10. Zhiliang H, Yuan L, Wei Ch, Zhiwei H. Clinical characteristics of 24 asymptomatic infections with COVID - 19 screened among close contacts in Nanjing, China. Science China. Life sciences. March 2020. Disponible en: <https://doi.org/10.1101/2020.02.20.20025619>.
11. Ruiz Cantero MT. Las estadísticas sanitarias y la invisibilidad por sexo y de género durante la epidemia de COVID - 19. Gac Sanit. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.gaceta.2020.04.008>.
12. Li B, Yang J, Zhao F, Zhi L, Wang X, Liu L, et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID19 in China. Clin Res Cardiol. 2020;(0123456789).
13. Jain V, Yuan J-M. Systematic review and meta-analysis of predictive symptoms and comorbidities for severe COVID19 infection. medRxiv. 2020;Preprint:1–25.
14. Valeria HL, María D, Ramón LL. Reacciones adversas a fármacos utilizados en el tratamiento específico de la infección por SARS-CoV-2. Med Clin (Barc). 2020. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2020.06.019>.

15. González Moraga FJ. Por qué Covid-19 en algunas personas es asintomático, mientras que en otras es letal. Infosalus.com [actualizado 02/05/2020; citado 28/10/2020]. Disponible en: <https://www.infosalus.com/salud-investigacion/noticia-covid-19algunas-personas-asintomatico-mientras-otras-letal-20200423083543.html>.
16. La experiencia de España frente al coronavirus, lecciones para otros países. Noticias ONU. 8 Abr 2020 [citado 29/10/2020]. Disponible en: <https://news.un.org/es/story/2020/04/1472622>.
17. Mizumoto Kenji, Kagaya Katsushi, Zarebski Alexander, Chowell Gerardo. Estimating the asymptomatic proportion of coronavirus disease 2019 (COVID-19) cases on board the Diamond Princess cruise ship, Yokohama, Japan, 2020. Euro Surveill. 2020 [citado 28/10/2020];25(10). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7078829/pdf/eurosurv-25-10-.pdf>
18. Sijia T, Nan H, Jing L, Kun C, Xuqin K, Zhenjun X, et al. Characteristics of COVID-19 infection in Beijing. J Infect. 2020 [citado 30/10/2020];80(4):401-6. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7102527/>
19. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. N Engl J Med [Internet]. 2020 Feb [citado 30/10/2020]; 382(8): [aprox. 6p.]. Disponible: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2001017>.
20. Frater JR, Zini G, d'Onofrio G, Rogers HJ. COVID-19 and the clinical hematology laboratory. ISLH [Internet]. 2020 Abr [citado 30/10/2020]; 42(s1): [aprox. 7p.]. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/ijlh.13229>.
21. Lapić I, Rogić D, Plebani M. Erythrocyte sedimentation rate is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pooled analysis. Clin Chem Lab Med [Internet]. 2020 May [citado 30/10/2020]; 58(7): [aprox. 2p.]. Disponible en: <https://www.degruyter.com/view/journals/cclm/ahead-of-print/article-10.1515-cclm-20200620/article-10.1515-cclm-2020-0620.xml>

22. Lippi G, Plebani M, Henry BM. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID19) infections: A meta-analysis. *Clin Chim Acta*. 2020;506(March):145–8.
23. Zheng M, Gao Y, Wang G y col. Agotamiento funcional de linfocitos antivirales en pacientes con COVID – 19. *Cell Mol Immunol* (2020). <https://doi.org/10.1038/s41423-020-0402-2>.
24. Ma C, Gu J, Hou P, Zhang L, Bai Y, Guo Z, et al. Incidence, clinical characteristics and prognostic factor of patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. Vol. 21. 2020. 1–9 p.
25. Kisch J, Ramirez J, Mohammed T-LH, Amorosa JK, Brown K, Dyer DS, et al. ACR Appropriateness Criteria Acute Respiratory Illness in Immunocompetent Patients. *J Thorac Imaging*. 2011; 26(2): W42-W44.
26. Wong HYF, Lam HYS, Fong AH-T, Leung ST, Chin TW-Y, Lo CSY, et al. Frequency and Distribution of Chest Radiographic Findings in COVID-19 Positive Patients. *Radiology*. 2020 Mar 27; 201160. Disponible en: <https://doi.org/10.1148/radiol.2020201160> [Links]