



“Descripción de los primeros individuos infectados por SARS-CoV-2 en Uruguay”

UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA ORIENTAL DEL URUGUAY

FACULTAD DE MEDICINA

CÁTEDRA DE NEUMOLOGÍA – INSTITUTO DEL TÓRAX

Ciclo de Metodología Científica II-2020

Grupo N 40

Gabriel Rocha

Lucas Razquin

Juan Andrés Ciccardini

Juan Pablo Revetria

Luis Chávez

Tutores: Prof adj. Ana Inés Gruss, Asistente Cecilia Chao.

TABLA DE CONTENIDO

RESUMEN	3
INTRODUCCIÓN	5
OBJETIVOS	11
METODOLOGÍA	12
RESULTADOS	14
DISCUSIÓN	25
CONCLUSIONES	29
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	30
AGRADECIMIENTOS	33

RESUMEN

Objetivos: Analizar las características clínicas, epidemiológicas, comorbilidades, número de casos diarios en función de la fecha de inicio de los síntomas y el antecedente de contar con contacto previo con caso sospechoso o confirmado para SARS-CoV-2. Analizar las diferencias entre las características epidemiológicas y comorbilidades entre la población de sintomáticos y asintomáticos. Identificar factores predictores de ingreso a CTI y muerte.

Materiales y métodos: Se incluyeron todos los individuos con test positivo para SARS-CoV-2 denunciados ante el Ministerio de Salud Pública entre el 01/03/2020 y 26/05/2020. Los programas utilizados fueron SPSS 2.0, Microsoft Excel.

Resultados: Se analizaron 790 pacientes. El 52% fueron mujeres y la media de edad de 46 ± 20 años. 579(73%) personas presentaron síntomas respiratorios: tos 409(71%), fiebre 361(62%), odinofagia 258(45%) y rinorrea 240(42%). 254(32%) presentó al menos una comorbilidad. La más frecuente fue cardiopatía/hipertensión con 141(18%) individuos. 106(13%) pacientes requirieron internación, 30(4%) requirieron ingreso a terapia intensiva. Como elementos de severidad, 6% presentó insuficiencia respiratoria. 516(65%) pacientes, presentaron contacto directo con caso confirmado o sospechoso, 200(25%) pacientes estuvieron previamente en países con circulación del virus. Fueron predictores de ingreso a CTI: sexo masculino, fiebre, disnea, cardiopatía/HTA y diabetes. Sexo femenino y rinorrea fueron factores protectores de ingreso a CTI. Fueron factores de riesgo de fallecimiento: disnea y tos. La rinorrea resultó ser factor protector para muerte. Aumentan el riesgo de muerte: cardiopatía/hipertensión, diabetes, EPOC, enfermedad neurológica y nefropatía. Fallecieron 23(2,9%) personas.

Conclusión: La infección por SARS-CoV-2 en Uruguay ocurre en personas diez años menor que en el resto del mundo. Afecta a hombres y mujeres en igual proporción, pero siendo más sintomática en las mujeres y más letal en los hombres. Tos y fiebre fueron los síntomas más frecuentes. La disnea fue poco frecuente, pero demostró ser un factor de riesgo independiente para ingreso a CTI y muerte. Edad mayor o igual a 65 años, sexo masculino, cardiopatía/HTA y diabetes son predictores de ingreso a CTI. La letalidad observada fue similar al resto del mundo, siendo enfermedad neurológica, EPOC, diabetes, nefropatía y cardiopatía/HTA factores de riesgo para muerte por COVID-19.

Palabras clave: SARS-CoV-2, COVID-19, coronavirus, pandemia, síntomas, comorbilidades.

SUMMARY

Objectives: Analyze clinical and epidemiological characteristics, comorbidities, number of daily cases taking into consideration onset of symptoms and contact with a possible or confirmed case of COVID-19. Analyze these characteristics, and their differences among symptomatic and asymptomatic individuals. Identify possible risk factors for ICU admission and death.

Design: It included every individual who tested positive for SARS-CoV-2, and therefore, had their case notified to the Public Health Ministry between March 1st and May 26th of 2020. It will analyze their clinical characteristics, comorbidities, risk and protective factors, and factors which predict ICU admission and/or death. Software used was SPSS 2.0 and Microsoft Excel.

Results: Out of 790 individuals, 579 (73%) developed symptoms. 52% of all cases were women, and the mean age was 46 ± 20 years. Out of the 579 that developed symptoms, 409 (71%) developed cough, 361 (62%) fever, odynophagia (sore throat) and rhinorrhea followed with 258 (45%) respectively. Regarding comorbidities, 254 (32%) individuals presented with at least one. The most frequent being Heart Disease/Hypertension, with 141 (18%). Out of all patients, 106 (13%) needed hospitalization, 30 (4%) were admitted to an intensive care unit. As elements of severity, 6% developed respiratory failure and 2% hemodynamic instability. Regarding epidemiology, 516 (65%) patients were in direct contact with a confirmed case of COVID-19, meanwhile 200 (25%) were previously in high risk regions. Presence of either fever, shortness of breath, heart disease and diabetes, as well the masculine gender were identified as possible predictors of ICU admission. Rhinorrhea was identified as a protective factor for death. The comorbidities that elevate risk of death significantly were: heart disease (including hypertension), diabetes, COPD and nephropathy. 23 (2.91%) people died.

Conclusion: The infection by SARS-CoV-2 in Uruguay occurs in people 10 years younger than in the rest of the world. It affects men and women in equal proportion, in women being more symptomatic and in men being more lethal. Cough and fever were the most frequent symptoms. Shortness of breath was not frequent, but proved to be an independent risk factor for ICU admission and death. Age 65 or plus, masculine gender, heart disease and diabetes were evidenced as predictors of ICU admission. The lethality observed was similar to the observed in the rest of the world, being neurological disorders, COPD, diabetes, nephropathy and heart disease risk factors for death by COVID-19.

Keywords: SARS-CoV-2, COVID-19, coronavirus, pandemic, symptoms, comorbidities, test.

INTRODUCCIÓN

A finales de diciembre de 2019, varios centros de salud de Wuhan, China, reportaron casos de neumonía aguda de etiología desconocida. A principios de enero de 2020, se identificó el agente causal de la misma como un nuevo coronavirus. La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha denominado como SARS-CoV-2 al virus implicado y COVID-19 a la enfermedad que provoca, declarándose como pandemia el 12 de marzo del 2020.¹ Según el último informe de la OMS con fecha 05/06/2020 la enfermedad COVID-19 ha afectado aproximadamente 180 países e infectado a más de siete millones de personas en todo el mundo, mientras que la cifra de decesos supera las 400.000 personas.

Con más de 1,8 millones de personas contagiadas y más de 106.000 fallecidas, EE.UU. es el único país que ha sobrepasado el millón de casos y las 100.000 muertes, seguido de Brasil, con más de 555.000 contagios. En tercer lugar, se sitúa Rusia, con más de 432.000 afectados, mientras que el Reino Unido, España e Italia están por encima de los 230.000 (datos aportados por el CSSE de la Universidad de Johns Hopkins).² Estos países han superado a China, epicentro original donde surgió la enfermedad en diciembre de 2019, aunque ahora el epicentro principal de la pandemia ha migrado de Europa a América, convirtiéndose en el continente con más casos de COVID-19.

2

En Uruguay, el 13 de marzo se declaró emergencia sanitaria tras la detección de los primeros casos importados, provenientes de países con circulación del virus, como Italia y España. En los primeros 3 meses, se procesaron 38695 test, con 956 resultados positivos y 37739 resultados negativos, se han recuperado 629 personas y se registraron 22 muertes. El departamento con más casos confirmados es Montevideo con una proporción del 61.76% del total de infectados. Con una letalidad en nuestro país de 2.79.³

El virus responsable pertenece a una larga familia de virus que son comunes a humanos y animales. Este nuevo coronavirus se identificó como una causa de infecciones del tracto respiratorio alto y bajo, por primera vez en Wuhan, China, en diciembre de 2019. Se lo denominó SARS-CoV-2 por causar un Síndrome Respiratorio Agudo.⁴

La presentación de la enfermedad es heterogénea y su curso clínico muy amplio, desde pacientes asintomáticos, pacientes con enfermedad leve (80-95% de los casos) hasta pacientes con enfermedad severa asociado con cargas virales altas y diseminación viral más prolongada, generando falla respiratoria e incluso la muerte. Sumado a esto, no existe hasta el momento, un tratamiento específico con evidencia científica sólida.⁴

Si bien se conoce que la transmisión se da de persona a persona, el entendimiento del modo de transmisión es aún incompleto. Se describe un índice de contagiosidad (RO: Basic Reproduction Number) promedio de 3: se esperan tres nuevos casos por cada caso índice. ⁵

Por todo lo antes mencionado, COVID-19 se ha posicionado como una amenaza mundial. Es por ello, que el principal objetivo del presente trabajo es conocer la forma de presentación clínica y comorbilidades asociadas de los primeros individuos infectados por SARS-CoV-2 con el fin de contribuir a predecir el comportamiento de esta pandemia en nuestro país.

ENFOQUE DEL TEMA:

SARS-CoV-2, es un virus perteneciente a la familia Coronavirus (CoV), una larga familia de virus ARN de simple cadena positiva, que a su vez pertenecen al orden Nidovirales. Se encuentra envuelto en una bicapa lipídica, la cual se fusiona con la membrana de la célula huésped, liberando ARN al citoplasma causando la translocación de varias proteínas virales. La replicación del ARN y la síntesis de proteínas virales generan nuevos virus, que salen de la célula. ⁶

El virus entra vía unión de dos proteínas. La contraparte viral es la proteína S (spike), una glicoproteína expresada como una homotrímero en la envoltura viral. Cada proteína S consiste de dos subunidades. La subunidad 1 incluye un dominio unión-receptor, que se une a receptores en las células huésped; la subunidad 2 regula la fusión de membranas. La proteína S viral se une al receptor proteico humano ACE2. ACE2 es abundante en pulmones, corazón, riñones y tejido adiposo. La unión de la proteína S con ACE2 permite la fusión de membrana y la introducción del ARN del SARS-CoV-2 en la célula. La unión de estas dos proteínas sirve de objetivo para potenciales tratamientos y vacunas. ⁶

Los mecanismos patogénicos del SARS-CoV-2 hasta ahora no se comprenden totalmente. El daño pulmonar extenso en pacientes infectados parece estar asociado con títulos de virus iniciales elevados, aumento de la infiltración monocitaria, macrófagos y neutrófilos en los pulmones, y niveles elevados de citocinas y quimiocinas proinflamatorias en suero. Por lo ya mencionado, el deterioro clínico que produce la infección por SARS-CoV-2 puede estar relacionado al resultado de una combinación de efectos citopáticos inducidos directamente por el virus e indirectamente por daño inmunológico secundario a la “tormenta de citoquinas” liberadas. Los estudios relacionados a los cambios en los perfiles de citocinas/quimiocinas durante la infección por SARS-CoV-2 revelaron niveles aumentados de citocinas circulantes, como el TNF- α , CXCL-10,

IL-6 e IL-8. Estos cambios en los perfiles de citocinas/quimiocinas probablemente contribuyeron al mal pronóstico en las infecciones por SARS-CoV-2.

También se ha demostrado que las infecciones por SARS-CoV-2 provocan una expresión retrasada de IFN de tipo 1. Esta señalización retrasada, que se acompaña de una aplicación robusta del virus, favorece la acumulación de monocitos/macrófagos inflamatorios patógenos, lo que provocaba niveles elevados de citocinas/quimiocinas en los pulmones y respuestas de células T específicas del virus deterioradas. ⁷

Estos virus pueden ser aislados de diferentes especies animales. Se incluyen aves, ganado y mamíferos como camellos, murciélagos, ratones, perros y gatos. Un total de seis especies han sido encontradas como causantes de enfermedad en humanos. La amplia distribución e infecto efectividad de los coronavirus los hace patógenos importantes. ⁸

Los coronavirus son responsables del 5 al 10% de las infecciones respiratorias agudas. Se estima que el 2% de la población son considerados portadores sanos de estos virus. ⁸

En inmunocompetentes, estos virus se presentan clínicamente como infecciones respiratorias autolimitadas y resfríos comunes. En cambio, en las personas de edad avanzada y en los inmunocomprometidos, pueden involucrar el tracto respiratorio bajo, causando afecciones graves. ⁸

Los virus MERS-CoV, SARS-CoV y SARS-CoV-2 presentan tanto síntomas respiratorios como extra-respiratorios. Los coronavirus son también conocidos por infectar el sistema nervioso, respiratorio, entérico y hepático. ⁸

La forma de presentación clínica está ligada a la edad, el sexo, terreno y severidad de la enfermedad. Los síntomas más prevalentes fueron la fiebre y la tos, seguido de fatiga, anorexia, mialgias, disnea, expectoración, cefalea, odinofagia y rinorrea. ⁹ Los síntomas gastrointestinales como diarrea, náuseas y vómitos fueron poco prevalentes. ¹⁰ Además se reportaron casos clínicos de presentación con anosmia y/o ageusia, incluso siendo estos los únicos síntomas presentes. Sin embargo, no hay suficiente evidencia publicada que respalde esto último. ¹¹

Los casos iniciales estaban presumiblemente ligados a la exposición directa a animales infectados, particularmente en un mercado de comida de mar en Wuhan, China. Sin embargo, han surgido casos con historia de exposición diversa. Actualmente, se considera la transmisión de humano a humano como la principal forma. Aunque los pacientes sintomáticos son la mayor fuente de

transmisión, los asintomáticos también pueden transmitir el virus. De aquí la importancia de investigar la sintomatología de los pacientes testeados. ⁴

La transmisión del virus de COVID-19, de acuerdo con los datos disponibles, es una transmisión por gotículas respiratorias, y en algunas circunstancias particulares por transmisión aérea.

La transmisión directa se da por la exposición cercana (menos de un metro) a gotículas respiratorias de una persona con síntomas respiratorias (tos, estornudos) o sin estos, al entrar en contacto estas gotículas con las mucosas oral, nasal y/o conjuntiva, pudiendo estas ser infecciosas. La transmisión también puede producirse por gotículas a través de fomites en el entorno cercano de una persona infectada, cuando otra persona entra en contacto con estos fomites infectados, siendo esta una forma indirecta de transmisión por gotículas. ¹²

La transmisión aérea del virus podría también ocurrir cuando se efectúan procedimientos capaces de generar aerosoles, por ejemplo: intubación orotraqueal, broncoscopia, aspiración abierta, administración de un fármaco por nebulización, ventilación manual antes de la intubación, giro del paciente a decúbito prono, desconexión del paciente de un ventilador, ventilación no invasiva con presión positiva, traqueostomía y reanimación cardiopulmonar. En estos aerosoles se encuentran núcleos goticulares que pueden permanecer en el aire durante períodos prolongados, y llegar a personas que se encuentren a menos de un metro de distancia. ¹²

Este mecanismo de transmisión (aerógena), sumado a una elevada contagiosidad facilitó la rápida propagación de la enfermedad a nivel mundial. El índice de contagiosidad (R0: Basic Reproduction Number) promedio descrito es de 3, superando al descrito para otros virus respiratorios como influenza. Esto quiere decir que se esperan tres nuevos casos por cada caso índice. ⁵

El screening y diagnóstico de COVID-19 es motivo de diversos estudios. La OMS recomienda que las muestras sean tomadas del tracto respiratorio alto y/o del bajo. Se recolectan muestras nasofaríngeas u orofaríngeas del tracto respiratorio alto, y del bajo se pueden recolectar muestras de lavado broncoalveolar, aspirado traqueal o esputo. Dentro de los 5 a 6 días del inicio de los síntomas, los pacientes con COVID-19 mostraron cargas virales altas en el tracto respiratorio alto y bajo. ¹³

El lavado broncoalveolar se reserva para pacientes críticamente enfermos o con sintomatología severa. La muestra de esputo es solicitada a aquellos pacientes que presentan tos productiva de gran magnitud. ¹³

La evidencia apunta hacia la realización del hisopado nasofaríngeo como la mejor opción, es bien tolerado por el paciente y tiene menores riesgos para quien lo realiza. ¹⁴ Esta prueba tiene una buena sensibilidad, y es útil para detectar la presencia del virus en asintomáticos. ¹³ Para la obtención de una muestra de hisopado nasofaríngeo debe colocarse profundamente en la cavidad nasal, en ese momento al individuo le genera mucha molestia, eso significa que llegamos al lugar correcto. En ese momento el hisopo debe mantenerse en el lugar por 10 segundos y se hace girar 3 veces. ¹⁴

Debe ser mencionado que, en algunos casos, muestras de saliva, nasofaríngea y orofaríngea pueden no detectar la infección temprana y muy tardía; ya que el mayor sitio de replicación puede haber migrado al tracto respiratorio bajo. Repetir el test u obtener muestras del tracto respiratorio bajo puede ser necesario, sobre todo en pacientes con sospecha alta de neumonía, contacto o alteraciones imagenológicas¹⁴ Hay factores que alteran la sensibilidad del hisopado como lo son el sitio de la muestra y el método de recolección, junto con la carga del organismo en función de la ubicación anatómica, gravedad de la enfermedad y tiempo sintomático. Y sabemos que tan perjudicial puede ser el no detectar un resultado positivo. ¹⁴

Luego de la recolección de la muestra, se debe colocar en un medio de transporte viral para trasladar rápidamente al laboratorio clínico de microbiología. Según las recomendaciones, si se toma una muestra nasofaríngea y otra orofaríngea, estas deben colocarse juntas; ya que esto aumenta la sensibilidad de la prueba.

El método de elección para el procesamiento de estas pruebas es la transcripción reversa en tiempo real (RT-PCR), similar al desarrollado para SARS-CoV-2. ¹⁴

Los coronavirus tienen varios blancos moleculares en su ADN para ser usados en el PCR. Estos incluyen genes que codifican proteínas estructurales como proteína spike (S), de envoltura (E), transmembrana (M), helicasa (Hel) y nucleocápside (N). Hay también genes especie-específicos accesorios que sirven para la replicación viral, estos son: ARN polimerasa ARN dependiente (RdRp), hemaglutinina-esterasa (HE) y el marco de lectura abierto ORF1a y ORF1b.

La OMS recomienda screening de primera línea con un test para gen E, seguido de un test confirmatorio usando el gen RdRp. ¹⁴

Para evitar una reacción cruzada con otros coronavirus endémicos y con la deriva genética potencial de SARS-CoV-2, al menos dos blancos moleculares deben ser incluidos en el test. Lo

ideal sería incluir al menos una región conservada y una específica, para mitigar lo anterior, especialmente cuando el virus involucró una nueva población. ¹⁴

Las pruebas serológicas miden la respuesta del huésped a la infección y son mejor utilizada como una medida de infección retrospectiva. Son útiles en confirmar una infección por COVID-19 pasada. ¹³

La respuesta IgM no es específica, y la respuesta IgG requiere semanas para desarrollarse, por lo que la detección serológica de estos no es útil para detectar los casos activos. La seroconversión ocurre 7 días luego de la infección sintomática en el 50% de los pacientes (14 días en el 100%). Los niveles pueden ser más pronunciados en los casos severos, aumentando las chances de falsos negativos en pacientes con infecciones leves o asintomáticos. ¹³

Ensayos rápidos de flujo lateral para anticuerpos IgM e IgG van a jugar un papel importante en determinar la carga de la infección, el rol de las infecciones asintomáticas, el número de reproducción básico, y la mortalidad global. ¹³

Es esencial destacar que un resultado negativo no excluye la probabilidad de COVID-19, ya que puede ser causa de muestras de poca calidad, recolección tardía o muy temprana, mal manejo de la muestra, o métodos de testeo inadecuados. Igual de desafiantes son los resultados indeterminados. Para todo esto pueden ser útiles los test serológicos. ^{13, 14}

También es posible que los exámenes bioquímicos y el recuento sanguíneo, incluyendo linfocitos y Proteína C reactiva, sirvan como marcadores para COVID-19, y podrían ser usados para un screening preliminar de la enfermedad. ¹³

Los cultivos virales no son recomendados. ¹⁴

OBJETIVOS

- 1.** Describir las características clínicas, epidemiológicas y comorbilidades de los individuos con test positivo para SARS-CoV-2 en los primeros tres meses de la enfermedad en nuestro país.
- 2.** Describir el número de casos diarios en función de la fecha de inicio de los síntomas y el antecedente de contar con contacto previo con caso sospechoso o confirmado para SARS-CoV-2.
- 3.** Analizar las diferencias entre las características epidemiológicas y comorbilidades entre la población de sintomáticos y asintomáticos.
- 4.** Identificar factores predictores de ingreso a CTI y muerte.

METODOLOGÍA

Se incluyó y analizó un grupo integrado por todos los individuos cuyo test haya sido positivo para SARS-CoV-2 y se denunciaron ante el Ministerio de Salud Pública (MSP) entre el 1ro de marzo y el 26 de mayo del 2020.

Las variables de interés son:

- Síntomas y signos de presentación: fiebre y fecha de inicio de la fiebre, tos, rinorrea, odinofagia, disnea, broncoespasmo, neumonía, insuficiencia respiratoria, compromiso encefálico, compromiso hemodinámico, shock, disfunción orgánica múltiple, internación, y si lo estuvo cuál fue su fecha de ingreso, ingreso a CTI, fecha de inicio de síntomas, fallecimiento.
- Comorbilidades: cardiopatía/hipertensión arterial, diabetes, hepatopatía, enfermedades neurológicas/ neuromusculares, EPOC, nefropatía, cáncer, enfermedades inmunosupresoras.
- Respecto al test RT-PCR para SARS-CoV-2: resultado del mismo, fecha de toma de muestra.
- Variables epidemiológicas: Edad, sexo, si estuvo en otros países de circulación de COVID-19, contacto directo con otro individuo positivo para COVID-19, trabajador de salud.

Se elaboró una base de datos anónima a partir de datos aportados por el MSP, se recabaron las variables continuas: edad, número de días entre el inicio de síntomas y fecha de realización del test. Variables cualitativas en condición de presente/ausente: Ingreso hospitalario y sitio de ingreso (ingreso a CTI o ingreso a sala de cuidados moderados), fiebre, tos, rinorrea, odinofagia, disnea, broncoespasmo, neumonía, insuficiencia respiratoria, compromiso encefálico, compromiso hemodinámico, shock, disfunción orgánica múltiple, cardiopatía, diabetes, hepatopatía, enfermedades neurológicas/neuromusculares, EPOC, nefropatía, cáncer, enfermedades inmunosupresoras, hipertensión arterial (HTA), asma, tabaquismo, fallecimiento.

Se compararon las variables continuas entre los diferentes grupos de interés mediante test de T y las variables cualitativas mediante test de Chi-Cuadrado.

Las variables cualitativas se describieron a través de porcentajes y las variables continuas se expresaron sus medias o medianas según la distribución que adoptaron.

Se realizó un análisis de regresión logística para la identificación de factores predictores de mortalidad y de ingreso a CTI.

Se consideraron como significativos valores de $p < 0,05$.

El análisis estadístico se realizó mediante SPSS 20.0 y Microsoft Excel.

RESULTADOS

Características clínicas, epidemiológicas y comorbilidades de la población estudiada.

Se analizaron un total de 790 casos. Las características generales de la población se describen en la tabla 1.

El 52% de los casos fueron mujeres y la media de edad de 46 ± 20 años. El 73% (n=579) presentaron síntomas respiratorios con la siguiente distribución: tos 71% (n=409), fiebre 62% (n=361), odinofagia 45% (n=258) y rinorrea 42% (n=240). Más alejado, disnea y broncoespasmo se presentaron sólo en 19% y 6% respectivamente.

Respecto a la presencia de comorbilidades sólo 32% (n=254) del total de la población presentó al menos una. La más frecuente fue cardiopatía (incluyendo hipertensión) con 141 individuos (18%). El resto de las comorbilidades analizadas se mostraron en escasa proporción: 6% presentó diabetes; cáncer, nefropatía, EPOC y enfermedad neurológica/neuromuscular se presentaron en un 2% cada una; inmunodeficiencias y hepatopatías fueron muy poco frecuentes (1 y 0,1% respectivamente).

En cuanto al nivel de asistencia, 106 pacientes (13%) requirieron internación, 30 (4%) requirieron ingreso a terapia intensiva. La media de estadía en terapia intensiva fue de 17 ± 13 días [1:51].

Como elementos de severidad, 6% presentó Insuficiencia respiratoria y 2% compromiso hemodinámico. Sólo se reportó compromiso SNC, Shock o DOM en 1% para cada uno. Falleció un 3% (n=23) de la población analizada.

Analizando aspectos epidemiológicos, 65% (n=516), presentó contacto directo con caso confirmado o sospechoso, en tanto que el 25% (n=200) de los individuos estuvo previamente en países con circulación del virus. Un 13% (n=105) de los casos corresponden a trabajadores de la salud.

	n=790
Edad en años ± DE	46 ± 20
Sexo Femenino, n(%)	406 (52%)
Sintomáticos, n(%)	579 (73%)
Comorbilidades, n(%)	254 (32%)
Internación, n(%)	106 (13%)
Ingreso CTI, n(%)	30 (4%)
Muerte, n(%)	23 (3%)
Contacto con caso confirmado, n(%)	516 (65%)
Viaje a país con circulación viral, n(%)	200 (25%)
Trabajador salud, n(%)	105 (13%)

Tabla 1. Análisis de las características generales de la población.

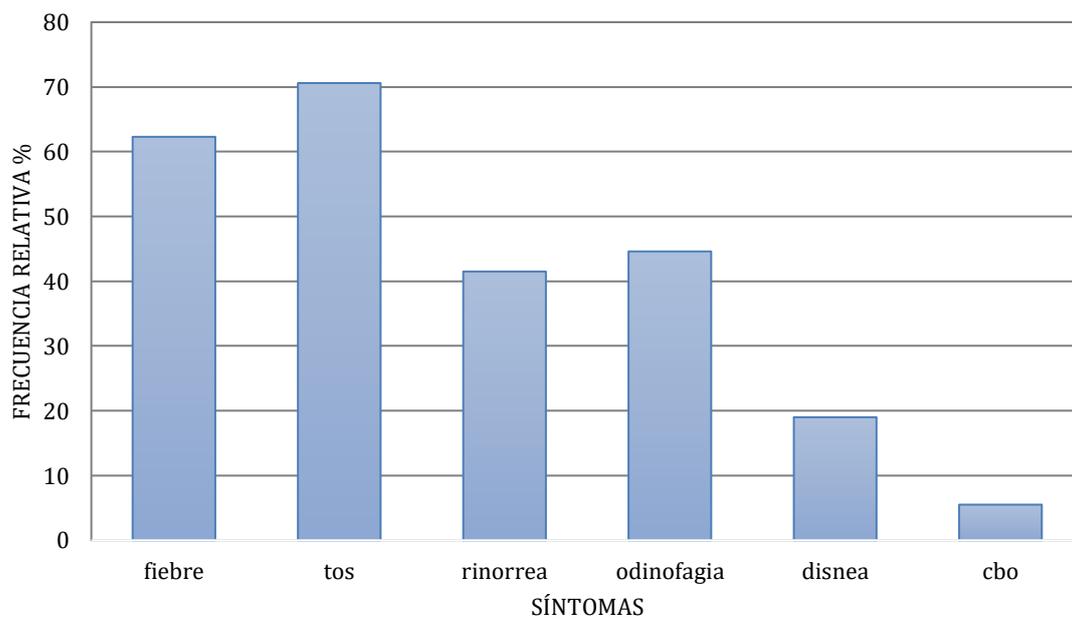


Figura 1. Frecuencia de síntomas

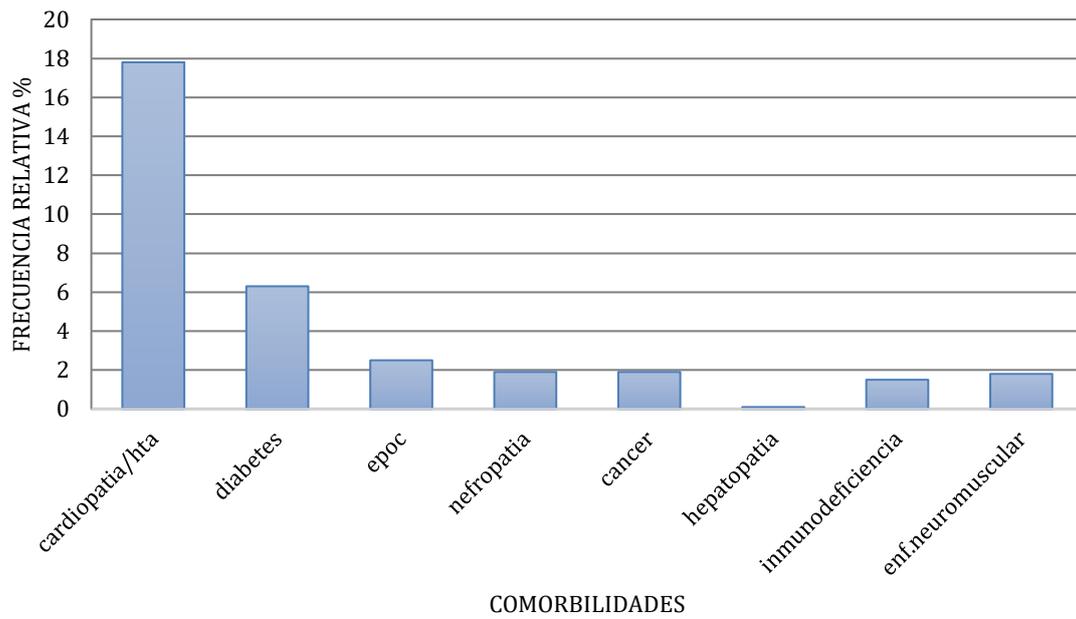


Figura 2. Frecuencia de comorbilidades

1. Evolución del número de casos diarios en función de la fecha de inicio de los síntomas y el antecedente de contar con contacto previo con caso sospechoso o confirmado.

En la figura 3 se muestra la curva epidemiológica según casos confirmados de COVID-19. Se observa un pico de casos en las semanas 10 y 11 (38% del total de casos): en la semana 11 se registró la mayor cantidad de casos (n=168,21%) y la semana 10 le siguió con 137 casos (17%). Con una media en la semana 13 ± 3 .⁴

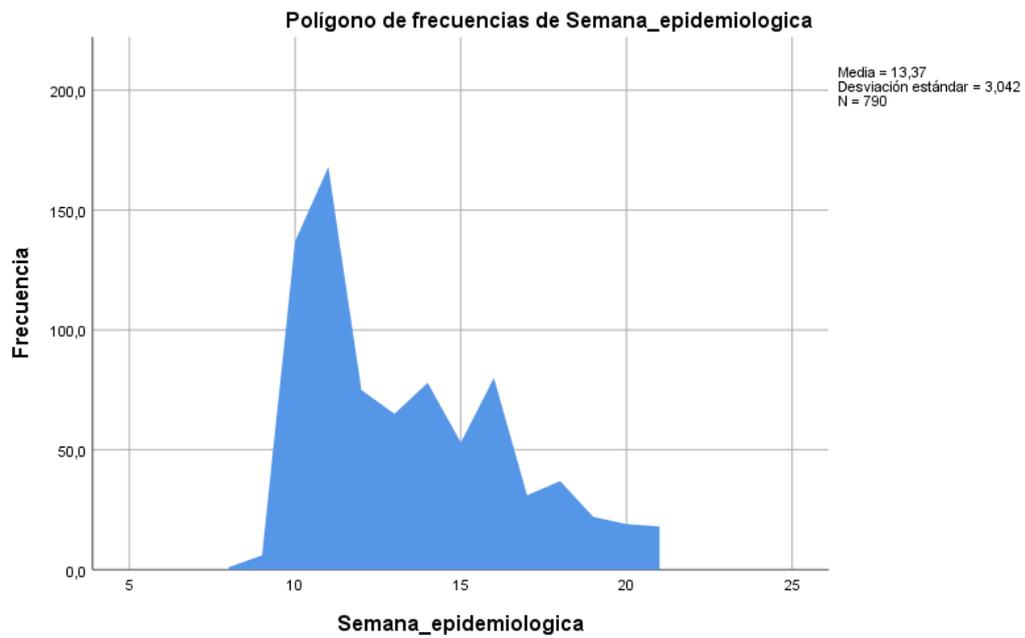


Figura 3. Frecuencia de casos confirmados de COVID-19, según fecha de notificación.

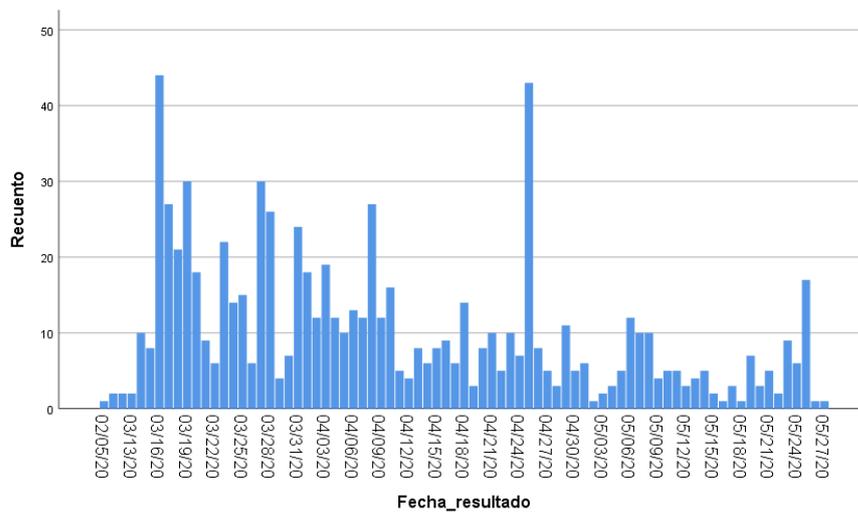


Figura 4. Distribución de casos confirmados de COVID-19, según fecha de resultado.

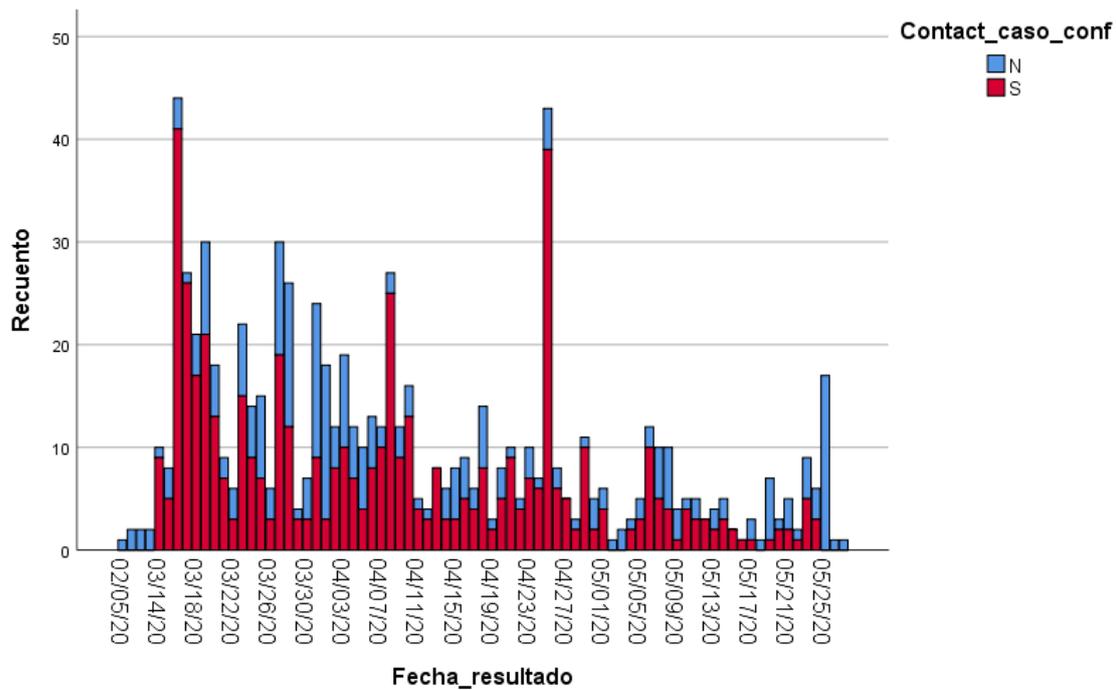


Figura 5. Distribución casos confirmados de COVID-19, según fecha de resultado y antecedente de contacto confirmado.

En 65% de los casos existió antecedente de contacto con caso confirmado de COVID- 19. Además, observamos que, en los picos ocurridos durante el período en estudio, la proporción de individuos con noción de contacto es ampliamente superior a la de individuos sin contacto. El aumento de casos con fecha 16/03, corresponde a un brote de un evento social, luego el 8/04 corresponde a un brote ocurrido en el Hospital Vilardebó, 25/04 a un brote en un residencial y 24/05 al brote ocurrido en la ciudad de Rivera. (Figura 5).

2. Comparación de características entre individuos sintomáticos y no sintomáticos

Del total de 790 pacientes, 73% (n=579) fueron sintomáticos, con promedio de 5,92 días entre el inicio de los síntomas y la fecha del resultado del test. Al comparar las características demográficas, forma de presentación y comorbilidades entre el grupo de sintomáticos y asintomáticos (Tabla 2) observamos que en el grupo de sintomáticos predominaron las mujeres (p=0,010) en tanto que la edad media fue igual para ambos grupos (46 años, p=0,935).

La internación, el ingreso a CTI y el fallecimiento fueron estadísticamente más frecuentes en el grupo de sintomáticos como es de esperar.

Desde el punto de vista epidemiológico no hubo diferencias estadísticamente significativas en el hecho de presentar contacto con un caso confirmado, haber realizado un viaje a un país con circulación viral y ser trabajador de la salud.

Se observó una asociación estadísticamente significativa entre contar con una comorbilidad y presentarse sintomático ($p=0,000$). Las comorbilidades asociadas con síntomas fueron cardiopatía incluyendo HTA ($p=0,002$), EPOC ($p=0,027$) y contar con una enfermedad inmunosupresora subyacente ($p=0,035$).

Variable n (%)	Sintomáticos	No Sintomáticos	p
Sexo femenino	314 (39,8)	92 (11,7)	,010
Internación	97 (12,3)	9 (1,1)	,000
Ingreso CTI	29 (3,7)	1 (0,1)	,003
Muerte	23 (2,9)	0 (0)	,003
Contacto con caso confirmado	376 (47,6)	140 (17,7)	,712
Viaje a país con Circulación	156 (19,7)	44 (5,6)	,082
Trabajador de salud	84 (10,6)	21 (2,7)	,095
Comorbilidades	212 (26,8)	42 (5,3)	,000
Cardiopatía/ HTA	118 (15)	23 (2,9)	,002
Diabetes	41 (5,2)	9 (1,1)	,149
Hepatopatía	1 (0,1)	0 (0)	,545
Enfermedades neurológicas/neuromusculares	11 (1,4)	3 (0,4)	,650
EPOC	19 (2,4)	1 (0,1)	,027
Nefropatía	12 (1,5)	3 (0,4)	,551
Cáncer	14 (1,8)	1 (0,1)	,076
Enfermedades inmunosupresoras	12 (1,5)	0 (0)	,035

Tabla 2. Distribución de factores epidemiológicos y comorbilidades según sintomáticos y no sintomáticos.

3. Búsqueda de factores predictores de ingreso a CTI y muerte.

3.1 Predictores de ingreso a CTI

Se realizó un análisis de factores que podrían estar relacionados a mayor probabilidad de internación en CTI. Se incluyeron factores epidemiológicos, síntomas y comorbilidades. (Tabla 3).

Por un lado, se identificaron como posibles predictores de ingreso a CTI las siguientes variables: sexo masculino (3,642 OR IC95% 1,544-8,588), la presencia de fiebre (3,56 IC95% 1,360-9,316), disnea (13,388 IC95% 5,832-30,734), cardiopatía incluida HTA (5,628 IC95% 2,454-12,908) y diabetes (3,023 IC95% 1,184-7,719).

Por el otro lado, el sexo femenino (0,275 IC95% 0,116-1,648) y la rinorrea (0,141 IC95% 0,400-0,490) resultó ser un factor protector de ingreso a CTI.

	INGRESO CTI N=30	NO INGRESO CTI N=760	valor p	OR IC (95%)
Sexo masculino, n (%)	23 (6)	360 (94)	0,003	3,642 (1,544;8,588)
Edad en años ± DE	65±12	45±20	0,000	
Contacto directo con caso positivo	18(3,5)	498(96,5)	0,533	0,964 (0,427;2,173)
Circulación en país con presencia viral	10(5)	190(95)	0,303	1,461 (0,665;3,213)
Trabajador de salud	5(4,8)	100(95,2)	0,579	1,644 (0,604;4,474)

Fiebre	24(6,6)	337(93,4)	0,000	3,560 (1,360;9,316)
Tos	26(6,4)	383(93,6)	0,000	2,945 (0,909;9,538)
Rinorrea	3(1,3)	237(98,8)	0,013	0,141 (0,40;0,490)
Odinofagia	6(2,3)	252(97,7)	0,132	0,446 (0,167;1,190)
Disnea	20(18,2)	90(81,8)	0,000	13,388 (5,832;30,734)
Broncoespasmo	5(15,6)	27(84,4)	0,000	1,176 (0,343;4,026)
Cardiopatía/H TA	18(12,8)	123(87,2)	0,000	5,628 (2,454;12,908)
Diabetes	9(18)	41(82)	0,000	3,023 (1,184;7,719)
Hepatopatía	0(0)	1(100)	0,842	0,000 (0,000)
Enf neurológicas	1(7,1)	13(92,9)	0,510	1,019 (2,454;12,908)
EPOC	4(20)	16(80)	0,000	2,811 (0,792;9,976)
Nefropatía	3(20)	12(80)	0,001	3,247 (0,765;13,787)
Cáncer	1(6,7)	14(93,3)	0,558	1,033 (0,117;9,142)
Enf. inmuno	1(8,3)	11(91,7)	0,408	2,877 (0,337,24,541)

Tabla 3. Análisis de factores de riesgo para ingreso a CTI.

La edad media de los pacientes que requirieron ingreso a CTI fue significativamente mayor ($p=0,000$) que el resto. En cuanto a la distribución etaria de los pacientes que requirieron ingreso a CTI (Tabla 4) destacamos, que prácticamente toda la población ingresada fue mayor de 45 años, exceptuando por un único caso comprendido entre 35 y 44 años. El rango etario con mayor ingreso a CTI fue el de 65 a 74 años, con 10 pacientes. No hubo pacientes menores de 34 años ingresados a CTI.

La población comprendida entre 65 y 74 años presenta 5,629 (IC95% 2,523-12,556) veces más riesgo de ingreso a CTI; mientras que la población mayor a 75 años mostró 3,048 (IC95% 1,262-7,359) más de riesgo, comparados con el resto de la población.

Edad	Internación CTI n (%)	OR (IC 95%)
<15	0 (0,0)	0,000 (0,000; 0,000)
15-24	0 (0,0)	0,000 (0,000; 0,000)
25-34	0 (0,0)	0,000 (0,000; 0,000)
35-44	1 (0,1)	0,190 (0,026; 1,405)
45-54	5 (0,6)	1,262 (0,472; 3,369)
55-64	7 (0,9)	1,561 (0,656; 3,717)
65-74	10 (1,3)	5,629 (2,523; 12,556)
75>	7 (0,9)	3,048 (1,262; 7,359)

Tabla 4. Distribución etaria de los pacientes que requirieron ingreso a CTI

3.2 Predictores de muerte

Hasta el 26 de mayo de 2020, fallecieron con diagnóstico de SARS-CoV-2 en el territorio nacional un total de 23 personas, constituyendo una letalidad de 2.91% y una mortalidad en la población general de 0.66 por 100.000 habitantes (Tabla 5).

De la distribución de muertes por sexo surge que fallecieron 19 personas de sexo masculino y 4 personas de sexo femenino, siendo este último un factor protector para fallecimiento (OR 0,191 IC 95% 0,064-0,566).

De acuerdo a la sintomatología, identificamos factores de riesgo para fallecimiento: disnea (OR 12,644 IC 95% 4,767- 33,535) y tos (OR 3,936 IC 95% 1,065 - 14,548). La rinorrea resultó ser factor protector para fallecimiento (OR 0,123 (0,028; 0,546).

A excepción de una persona, todos los casos fallecidos presentaban comorbilidades; 15 presentaron cardiopatía, 9 casos diabetes, 5 casos EPOC, 3 nefropatía y enfermedad neurológica, 2 neoplasia, sin casos de inmunodeficiencia y hepatopatía.

Dentro de las comorbilidades, aquellas que aumentan el riesgo de muerte de manera significativa se encuentran: Cardiopatía/Hipertensión (OR 4,129; IC95% 1,459; 11, 684), Diabetes (OR 4,518; IC95% 1,561; 13,078), Enfermedades neurológicas/neuromusculares (OR 7,384; IC95% 1,651; 33,029), EPOC (OR 5,876; IC95% 1,680; 20,550) y nefropatía (OR 4,543; IC 95% 1,039; 19,871) (Tabla 5).

	Muerte N=23	No muerte N=766	Valor p	OR IC (95%)
Sexo femenino N (%)	4(1)	402(99)	0,001	0,191 (0,064;0,566)
Contacto directo con caso positivo	12(2,3)	504(97,7)	0,179	0,636 (0,275;1,470)
Circulación en país con presencia viral	5(2,5)	195(97,5)	0,689	0,590 (0,203;1,716)
Trabajador de salud	1(1)	104(99)	0,200	0,363 (0,048;2,757)
Fiebre	17(4,7)	344(95,3)	0,006	1,633 (0,562;4,748)
Tos	20(4,9)	389(95,1)	0,001	3,936 (1,065;14,548)
Rinorrea	2(0,8)	238(99,2)	0,022	0,123 (0,028;0,546)

Odinofagia	4(1,6)	254(98,4)	0,113	0,365 (0,115;1,160)
Disnea	16(14,5)	94(85,5)	0,000	12,644 (4,767;33,535)
Broncoespasmo	2(6,3)	30(93,8)	0,251	0,428 (0,085;2,169)
Cardiopatía/H TA	15(10,6)	126(89,4)	0,000	4,129 (1,459;11,684)
Diabetes	9(18)	41(82)	0,000	4,518 (1,561;13,078)
Hepatopatía	0(0)	1(100)	0,862	0,000(0,000)
Enf neurológicas	3(21,4)	11(78,6)	0,000	7,384 (1,651;33,029)
EPOC	5(25)	15(75)	0,000	5,876 (1,680;20,550)
Nefropatía	3(20)	12(80)	0,000	4,543 (1,039;19,871)
Cáncer	2(13,3)	13(86,7)	0,015	3,973 (0,688;22,952)
Enf. inmuno	0(0)	12(100)	0,545	0,000(0,000)

Tabla 5. Análisis de factores de riesgo para muerte por COVID-19.

DISCUSIÓN

Entre finales del 2019 y comienzos del 2020, un nuevo coronavirus conocido como COVID-19 fue identificado en China, esparciéndose al resto del mundo con gran velocidad. Esta nueva enfermedad resultó en una amenaza para los sistemas de salud de todos los países afectados, generando crisis en muchos de ellos.

Dentro de los problemas que presenta esta nueva enfermedad, está la dificultad de establecer la sospecha de la misma frente a la presencia de diferentes síntomas, los cuales son comunes a otras enfermedades respiratorias frecuentes, e incluso a otros tipos de coronavirus ya conocidos. Del mismo modo, establecer aquellas personas con mayor predisposición a contraer la enfermedad, y de presentar mayor severidad de la misma, es un desafío para todos los clínicos, y obtener esta información es de gran utilidad para los servicios de salud.

En este estudio, describimos las características epidemiológicas y la prevalencia de síntomas y comorbilidades, así como los factores de riesgo de ingreso a cuidados intensivos y muerte. Los datos contemplan los primeros 790 pacientes infectados por SARS-CoV-2, confirmados por pruebas de laboratorio mediante PCR de muestras de secreciones respiratorias, obtenidas mediante hisopados nasofaríngeos y orofaríngeos.

Nuestro estudio mostró que la media de edad de la población infectada fue de 46 años, diez años menor que lo descrito en una revisión sistemática junto con un meta-análisis realizados en la Facultad de Ciencias de la Salud, en Risaralda, Colombia. En este estudio se evaluaron las características clínicas, de laboratorio y de imagen de pacientes con COVID-19¹⁵, observando que la media de edad para hombres fue de 51.97 años y para mujeres de 55.9 años. Si tenemos en cuenta, que la población uruguaya es predominantemente añosa, este hallazgo llama la atención. Sin embargo, pensamos se pueda explicar por las rápidas medidas iniciales de confinamiento aplicadas en nuestro país que protegieron a las personas de mayor edad.

El 73% de los 790 pacientes incluidos en nuestro estudio presentaron síntomas al momento del diagnóstico. Observamos que los síntomas más prevalentes fueron la tos (71%), fiebre (62%), odinofagia (45%) y rinorrea (42%). En comparación con el meta-análisis previamente mencionado¹⁵, el síntoma más frecuente en este fue la fiebre (88.7%), seguido por la tos (57.6%). En nuestro estudio la quinta parte de los pacientes presentaron disnea (19,6%) al momento de la

consulta, similar a la reportada en el trabajo de Yong Hu et al con 21,4 % de los casos con disnea¹⁶. En tanto que otros trabajos han reportado que casi la mitad de los pacientes se presentan con disnea (45.6%)¹⁵. La menor proporción de pacientes con disnea en nuestro estudio podría explicarse por el fácil acceso a los centros de salud que contamos en nuestro país y por ende consulta precoz, donde la media de días entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico fue de 5,9 días. Desconocemos el tiempo de demora entre el inicio de los síntomas y la realización del diagnóstico en los estudios internacionales. Nuestro estudio mostró una prevalencia de odinofagia de un 45%, mientras que el meta-análisis mostró tan solo un 11%.¹⁵ Con respecto a las diferencias en la presentación de síntomas encontradas en nuestro trabajo respecto a la literatura internacional pensamos que puede influir el bajo número de casos positivos por millón de habitantes respecto a otros países. Esto facilitó conocer el nexa epidemiológico y la sospecha precoz ante mínimos síntomas que tal vez en otras poblaciones pasaron desapercibidos como la rinorrea y odinofagia.

Aproximadamente un tercio de la población en estudio presentó al menos una comorbilidad (32%). La comorbilidad más frecuentemente observada fue cardiopatía (incluyendo hipertensión arterial), que se presentó en un 18% del total de individuos. Diabetes fue la segunda comorbilidad en frecuencia, presentándose en un 6% de los casos. Las restantes comorbilidades tuvieron una baja frecuencia, mostrando en un 2% cada una de las siguientes: cáncer, nefropatía, EPOC y enfermedad neurológica muscular. Inmunodeficiencia y hepatopatía tuvieron una frecuencia muy baja, 1% y 0,1% respectivamente. Estos datos son muy similares a los descritos en la literatura internacional, donde se describe que la presencia de hipertensión se vio en el 15,6% de los casos, sumado a cardiopatía en un 4,7%, diabetes en 7,7% y cáncer en un 1,7%.¹⁶

En cuanto a los factores de exposición, se evidencio que un 13% de las personas infectadas por SARS-CoV-2 en nuestra población analizada eran trabajadores de la salud, una proporción elevada si se compara con estudios internacionales. En un estudio de cohortes realizado en Alemania, indicó que la proporción de infecciones entre el personal médico fue del 2% en China, del 11,1% en Italia y del 5,8% en Alemania¹⁷. Pensamos esto pueda explicarse por la idiosincrasia propia de los trabajadores de la salud en Uruguay donde la gran mayoría practica el multiempleo lo que facilitó la propagación del virus entre el personal de salud de diferentes centros sanitarios.

Se cree que la transmisión del SARS-CoV-2 se produce mediante el contacto directo o cercano con personas portadores o infectadas por el virus, pudiendo estos ser sintomáticos o asintomáticos, por medio de gotículas respiratorias. Nuestro estudio concuerda con esta información, ya que la noción de individuos confirmados con contacto positivo supera ampliamente a los individuos sin el mismo. Asimismo, al estudiar las fechas de mayor número de casos, se evidenció que estas se produjeron en situaciones de brotes epidemiológicos, correspondientes a distintos eventos.

En Uruguay, los picos de incidencia dentro de los primeros tres meses de la pandemia, se produjeron en las semanas epidemiológicas 10 y 11.

La presentación de esta enfermedad es variable, pudiendo ser sintomática o asintomática. Se evidenció por medio de este estudio que el grupo sintomático presenta asociación significativa con internación, ingreso a CTI y muerte. A su vez se observó que tanto las mujeres como individuos portadores de cardiopatía/HTA, EPOC o enfermedades inmunosupresoras se presentaron más frecuentemente con síntomas. Sin embargo, no se encontró una diferencia significativa en cuanto a la presentación entre individuos con antecedentes de contacto o viaje a países con circulación viral.

En cuanto a los factores de riesgo de ingreso a Unidad de Cuidados Intensivos, nuestro estudio mostró que la disnea es el mayor factor predictor, aumentando el riesgo 13 veces para aquellos que se presentaron con la misma. También se observó que la fiebre aumenta entre 3 y 4 las chances de ingresar a CTI. Los hombres presentan 3 veces más riesgo de ingresar a CTI que las mujeres; el cual es el mismo aumento de riesgo que presentan aquellos portadores de diabetes frente a los individuos que no la padecen. Aquellos portadores de una cardiopatía y/o HTA presentan 5 veces más riesgo de ingreso a las unidades de cuidado intensivo, siendo esta la comorbilidad con mayor aumento del riesgo. Un estudio realizado en el Instituto de Salud Global de Londres, Inglaterra, publicado en mayo de 2020¹⁸, que estudió los predictores de enfermedad severa y admisión a CTI, mostró algunas diferencias, ya que, de los síntomas, solo la disnea aumentó 6 veces el riesgo de ingreso a CTI, valor significativamente menor al observado en este estudio. De las comorbilidades analizadas, la que mostró un mayor aumento del riesgo fue EPOC, con 17 veces más chances de ingreso a CTI para aquellos que no la padecían; no siendo este un factor predictor en este estudio. Cardiopatía e HTA mostraron un aumento entre 3 y 4 veces de riesgo, no siendo las de mayor valor como sí lo fueron en este estudio¹⁸. Pensamos que esta diferencia puede deberse a que, en nuestro país, al tratarse de un virus respiratorio, se priorizaron las medidas de prevención en los pacientes con patología respiratoria crónica como el EPOC y no así en pacientes con patología cardiovascular.

En un estudio realizado por el Ministerio de Salud Pública de Uruguay, publicado en junio de 2020¹⁹ se observó que el sexo masculino presenta 3 veces más riesgo de ingresar a CTI que el sexo femenino, valores concordantes con nuestro estudio.

Los individuos con edad entre 65 y 74 años presentan aproximadamente 5 veces más chances de ingresar a CTI, mientras que aquellos mayores de 75 tienen un riesgo aumentado de 3.

Rinorrea mostró ser un factor protector de ingreso a CTI. Este hallazgo es llamativo al analizarlo de manera aislada, pero se podría explicar también debido a la consulta precoz y a el rastreo de contactos realizados en nuestro país, lo que lleva a un control temprano de la enfermedad ante la presencia de este síntoma.

La letalidad observada de 2,91% fue similar a la letalidad mundial actual (2,4% a noviembre 2020)²⁰. Sin embargo, esta disminuyó a lo largo de la pandemia en nuestro país siendo la letalidad en Uruguay a noviembre 2020 1,6%²⁰.

En cuanto al riesgo de muerte, se evidenció que la disnea aumenta 12 veces la posibilidad de morir por COVID-19. Le sigue la tos con un aumento del riesgo de 3,936 veces. A su vez, varias comorbilidades son predictores de muerte: enfermedad neurológica aumenta 7 veces el riesgo, el EPOC 5,8 veces, la diabetes y nefropatía 4,5 veces cualquiera de las dos y por último cardiopatía/HTA 4,1 veces.

LIMITANTES

Una de las limitantes del presente trabajo es que la base de datos nos fue brindada por el equipo de estadística del Ministerio de Salud Pública y completada por terceros. Desconocemos la modalidad de ingreso de los datos a la misma y la rigurosidad en su ingreso.

CONCLUSIONES

La enfermedad por COVID-19, en Uruguay, se presentó de manera similar al resto del mundo en líneas generales. Sin embargo, la población afectada es diez años menor que la descrita en la literatura internacional.

La infección por SARS-CoV-2 se presenta por igual en hombres y mujeres, siendo más sintomática en mujeres, pero más letal en los hombres.

La mayoría de los casos tienen un curso sintomático estando la tos y/o la fiebre presente en más del 60% de los mismos. Si bien la disnea está presente sólo en una quinta parte de los casos al momento del diagnóstico, es un factor de riesgo independiente para ingreso a CTI y muerte.

La edad mayor o igual a 65 años, el sexo masculino, la cardiopatía/HTA y la diabetes son predictores de ingreso a CTI.

La letalidad observada fue similar al resto del mundo, siendo la enfermedad neurológica, la EPOC, la diabetes, la nefropatía y la cardiopatía/HTA factores de riesgo para muerte por COVID-19.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. **World Health Organization (WHO).** WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard [Internet]. 2020. Available from: https://covid19.who.int/?gclid=Cj0KCQjwIN32BRCCARIsADZ-J4t6AJD-g55mg3p8oLvC2JaTIwHLhzxgds8ERq1Y_iNnNdOYOvwrAYcaAoprEALw_wcB
2. **Center for Systems Science and Engineering at John Hopkins University (CSSE at JHU).** COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at John Hopkins University [Internet]. 2020. Available from: <https://www.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html#/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6>
3. **Sistema Nacional de Emergencias (SINAE).** Visualizador de casos coronavirus COVID-19 en Uruguay [Internet]. Available from: <https://www.gub.uy/sistema-nacional-emergencias/pagina-embedida/visualizador-casos-coronavirus-covid-19-uruguay>
4. **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. *Lancet* [Internet]. 2020;395(10229):1054–62. Available from: [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)
5. **Tinku J.** International Pulmonologist's consensus on COVID-19. COVID-19 E-Book [Internet]. 2020. [cited 6 June 2020];2. Available from: https://www.researchgate.net/publication/340862051_COVID-19_E-Book_International_Pulmonologist%27s_consensus_on_COVID-19_-_2nd_Edition
6. **Siordia Jr. JA.** Epidemiology and clinical features of COVID-19: A review of current literature. *J Clin Virol* [Internet]. 2020;127(104357). Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1386653220300998>
7. **Jia Liu, Xin Zheng, [...], and Dongliang Yang.** Overlapping and discrete aspects of the pathology and pathogenesis of the emerging human pathogenic coronaviruses SARS-CoV, MERS-CoV, and 2019-nCoV. *J Med Virol* [Internet]. 2020; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7166760/>

8. **Hassan SA, Sheikh FN, Jamal S, Ezeh JK, Akhtar A.** Coronavirus (COVID-19): A Review of Clinical Features, Diagnosis, and Treatment. *Cureus* [Internet]. 2020;12(3)(e7355). Available from: <https://www.cureus.com/articles/27924-coronavirus-covid-19-a-review-of-clinical-features-diagnosis-and-treatment>
9. **Xiaobo Yang, MD, Yuan Yu, MD, [...], and You Shang, Prof, MD.** Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med* [Internet]. 2020;(e26). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7102538/>
10. **Vishnu Charan Suresh Kumar et al.,** *BMJ Open Gastroenterol.* Novelty in the Gut: A Systematic Review and Meta-Analysis of the Gastrointestinal Manifestations of COVID-19. 2020; Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32457035/?from_single_result=Novelty+in+the+gut%3A+a+systematic+review+and+meta-analysis+of+the+gastrointestinal+manifestations+of+COVID-19
11. **Luigi A. Vaira, MD, Giovanni Salzano, MD, [...], and Giacomo De Riu, MD, FEBOMFS.** Anosmia and Ageusia: Common Findings in COVID-19 Patients. *Laryngoscope* [Internet]. 2020; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7228304/>
12. **World Health Organization (WHO).** Vías de transmisión del virus de la COVID-19: repercusiones para las recomendaciones relativas a las precauciones en materia de prevención y control de las infecciones. *Reseña científica.* 2020; Available from: <https://www.who.int/es/news-room/commentaries/detail/modes-of-transmission-of-virus-causing-covid-19-implications-for-ipc-precaution-recommendations>
13. **Iyer M, Jayaramayya K, Subramaniam MD, Lee S Bin, Dayem AA, Cho S-G, et al.** COVID-19: an update on diagnostic and therapeutic approaches. *BMB Rep* [Internet]. 2020;53(4):191–205. Available from: <http://www.bmbreports.org/journal/view.html?doi=10.5483/BMBRep.2020.53.4.080>
14. **Tang Y-W, Schmitz JE, Persing DH, Stratton CW.** Laboratory Diagnosis of COVID-19: Current Issues and Challenges. *J Clin Microbiol* [Internet]. 2020;58(6). Available from: <https://jcm.asm.org/content/58/6/e00512-20.long>

15. **Rodriguez-Morales A, Cardona-Ospina J, Gutiérrez-Ocampo E, Villamizar-Peña R, Holguin-Rivera Y, Escalera-Antezana J et al.** Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Medicine and Infectious Disease*. 2020;34:
Available from: <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101623>
16. **Hu Y, Sun J, Dai Z, Deng H, Li X, Huang Q et al.** Prevalence and severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Virology*. 2020;127:104371. Available from: [10.1016/j.jcv.2020.104371](https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104371)
17. **Salzberger B, Buder F, Lampl B, Ehrenstein B, Hitzenbichler F, Holzmann T et al.** Epidemiologie von SARS-CoV-2/COVID 19 [Internet]. National Center for Biotechnology Information. 2020 [cited 10 November 2020]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7594942/>
18. **Jain V, Yuan J.** Predictive symptoms and comorbidities for severe COVID-19 and intensive care unit admission: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Public Health*. 2020;65(5):533-546. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7246302/>
19. **Ministerio de Salud Pública.** Informe epidemiológico COVID-19. Actualización al 02 de junio de 2020. Montevideo: Ministerio de Salud Pública; 2020 p. 1-29. Available from: <https://www.geuvih.org/wp-content/uploads/2020/06/Informe-COVID-020620.pdf>
20. **Johns Hopkins University.** Actualización diaria de los datos mundiales de COVID-19. <https://gisanddata.maps.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html#/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6>

AGRADECIMIENTOS

Al Ministerio de Salud Pública por facilitarnos la base de datos para la realización del presente estudio.

Al equipo docente del curso de metodología científica 2 (MC2) 2020 y en especial a los Dres. Silvina Bartesaghi y Juan Gil por sus invaluables aportes en el diseño del presente trabajo.