



UNIVERSIDAD
DE LA REPÚBLICA
URUGUAY

Inmunopatogenia de la infección por SARS-CoV-2 y sus implicancias clínicas

Ciclo de Metodología Científica II-2020

Grupo: 93

Autores:

Br. Andreoli Addis

Br. Azambuya Miguel

Br. Cardoso Paulo

Br. Quintero Silvina

Tutor: Prof. Adj. Clínica Médica Dr. Pacello Franco

Índice

1. Resumen1

1.1 Abstract1

2. Introducción 2

2.1 Antecedentes 2

3. Objetivos 4

4. Estrategia de búsqueda 4

5. Resultados5

5.1 Inmunopatogenia del COVID-19 5

5.1.1 Clasificación y Estructura del SARS-CoV-2 5

5.1.2 Patogenia del SARS-CoV-2 5

5.1.3 Respuesta inmune y SARS-CoV-2 6

5.1.4 COVID-19 y endotelio vascular 7

5.2. Síntomas y signos del COVID-19 7

5.2.1 Manifestaciones clínicas en diferentes órganos y sistemas 8

5.2.1.1 Neurológicas 9

5.2.1.2 Cardiológicas 9

5.2.1.3 Digestivas 10

5.2.1.4 Renales 10

5.2.1.5 Oftalmológicas 10

5.2.1.6 Dermatológicas 11

5.2.1.7 Hematológico 11

5.3 Estado proinflamatorio. Descripción clínica-paraclínica 12

5.4 Síndrome de Activación Macrofágica 12

5.5 Implicancias de los estudios paraclínicos para diagnóstico de COVID-19 13

5.5.1 Perfiles de laboratorio para COVID-19. 13

5.5.1.1 Hemograma. linfopenia/eosinopenia 13

5.5.1.2 Biomarcadores de respuesta inflamatoria 14

5.5.1.3 Marcadores de coagulación 14

5.5.1.4 Función Renal 15

5.5.1.5 Marcadores de sobreinfección 15

5.5.1.6 Marcadores de daño cardíaco	15
5.5.2 Estudios imagenológicos	15
5.5.2.1 Rayos X	15
5.5.2.2 Tomografía computada	15
5.5.2.3 Ecografía.	16
5.5.3 Pruebas diagnósticas.	15
5.5.3.1. RT – PCR	17
5.5.3.2 Anticuerpos	18
5.5.4 Factores pronósticos.	18
5.5.4.1. Factores pronósticos en relación al COVID-19, en pacientes con enfermedad grave, admisión a unidades de cuidados intensivos y desenlace fatal	18
6. Conclusiones	20
7. Referencias bibliográficas	21
8. Anexos	30

1. Resumen: Un nuevo coronavirus se informó en Wuhan China a finales del año 2019, generando una pandemia mundial con un fuerte impacto en la salud pública, la economía y la forma de vida de las personas. Este nuevo virus, es denominado SARS-CoV-2 perteneciente a la familia de los beta coronavirus. Es un patógeno viral de origen zoonótico, actualmente con una transmisión sostenida de persona a persona. Esta enfermedad se la denominó coronavirus disease 19 o COVID-19 y está relacionada con infecciones respiratorias graves así como sistémicas. Ingresa al cuerpo humano a través de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) propagándose fundamentalmente por el tracto respiratorio. Los síntomas clínicos de los pacientes con COVID-19 son inespecíficos, los más frecuentes son fiebre, tos, odinofagia y disnea y con menos frecuencia se han observado síntomas gastrointestinales. Actualmente el diagnóstico se confirma mediante la identificación del ARN viral en la reacción de la cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR) considerada como *Gold estándar*. Se realizan diferentes estudios imagenológicos y humorales como métodos de apoyo en el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la enfermedad. La edad avanzada y la presencia de comorbilidades como la obesidad, diabetes, enfermedades respiratorias crónicas, hipertensión arterial ensombrecen gravemente el pronóstico para el desarrollo de enfermedad grave con una rápida evolución hacia el síndrome de dificultad respiratoria aguda así como la condición patológica llamada tormenta de citoquinas con la consiguiente falla multiorgánica y desenlace fatal. Se realiza una revisión de la literatura con información disponible, hasta el 20 de septiembre del 2020, con el objetivo de resumir conocimientos sobre el agente causal, los aspectos más relevantes inmunopatológicos, analizando la sintomatología, los métodos diagnósticos serológicos, hematológicos y moleculares así como sus factores pronósticos, destacando que no profundizaremos en el tratamiento de esta patología.

Palabras Claves: COVID-19; Inmunopatogenesis; Signos y síntomas; Factores pronósticos; Causa de muerte; Pacientes críticos; Comorbilidades.

1.1 Abstract: A new coronavirus was reported in Wuhan China at the end of 2019, generating a global pandemic with a strong impact on public health, the economy and people's way of life. This new virus is called SARS-CoV-2 belonging to the family of beta coronaviruses. It is a viral pathogen of zoonotic origin, currently with sustained transmission from person to person. This disease was called coronavirus disease 19 or COVID-19 and is related to serious respiratory infections as well as systemic. It enters the human body through angiotensin converting enzyme 2 (ECA2) spreading through the respiratory tract. The clinical symptoms of patients with COVID-19 are nonspecific, the most frequent being fever, cough, odynophagia, and dyspnea, and gastrointestinal symptoms have been observed less frequently. Currently the diagnosis is confirmed by the identification of the viral RNA in the reverse transcriptase polymerase chain

reaction (RT-PCR) considered as the Gold standard. Different imaging and humoral methods are performed as support methods in the diagnosis, treatment and monitoring of the disease. Advanced age and the presence of comorbidities such as obesity, diabetes, chronic respiratory diseases, arterial hypertension seriously cast a shadow over the prognosis for the development of serious disease with a rapid evolution towards acute respiratory distress syndrome as well as the pathological condition called cytokine storm with the consequent multi-organ failure and fatal outcome. A literature review with available information is carried out, until September 20, 2020, in order to summarize knowledge about the causative agent, the most relevant immunopathological aspects, analyzing the symptoms, serological, hematological and molecular diagnostic methods as well as its prognostic factors, highlighting that we will not delve into the treatment of this pathology.

Key words: COVID-19; Immunopathology; Signs and symptoms; Prognostic factors; Causes of death; Critical patients; Comorbidities

2.0 Introducción: A finales del año 2019 en la ciudad de Wuhan, China se reportan casos de neumonía de etiología desconocida, diseminándose a un ritmo muy acelerado. La mayoría de los pacientes diagnosticados con neumonía tenían contacto con el mercado de mariscos de Wuhan, de allí es que se sugiere un origen probablemente zoonótico.^{1; 2} Su cinética de contagio fue mayor que las de los conocidos coronavirus como SARS-CoV y MERS-CoV, colapsando los sistemas de salud en poco tiempo por lo que rápidamente se declaró emergencia de salud pública internacional y pandemia mundial por la Organización Mundial de la Salud.³ Es un evento que en diversas regiones ha puesto en marcha carreras desesperadas por conocer desde los aspectos más generales hasta los más determinantes de la enfermedad COVID-19. La sintomatología en los pacientes diagnosticados con COVID-19 es muy variada, presentando desde casos asintomáticos, leves, hasta los casos graves y muerte. Las características radiológicas incluyen signos y patrones específicos que corresponden a la evolución de su sintomatología, observándose en lo humoral linfopenia, eosinopenia, y un aumento marcado de la PCR. La gravedad varía afectando en forma desproporcionada a pacientes de edad avanzada y con comorbilidades asociadas.⁴

A continuación se resumen los datos que se encuentran disponibles y actualizados, focalizándose en los aspectos inmunopatológicos, aspectos clínicos, humorales, imagenológicos y pronósticos. En esta revisión no se profundiza en aspectos terapéuticos de esta patología.

2.1 Antecedentes: Las enfermedades han formado parte de la historia humana. El desarrollo humano y tecnológico, el transporte internacional rápido y de largo alcance fueron factores que determinaron que las enfermedades se extendieran entre las civilizaciones generando así la

documentación de las primeras pandemias, las cuales eran capaces de atravesar fronteras rápidamente. Este trabajo se ha escrito durante el transcurso de la pandemia causada por el virus SARS-CoV-2, denominándose a la enfermedad causada por este como COVID-19. Hasta la fecha se han registrado varias pandemias letales que han puesto en jaque a la humanidad, algunas como la Peste de Justiniano, peste negra, viruela, la gripe española, gripe asiática, gripe de Hong Kong y el Virus de Inmunodeficiencia Adquirida (VIH).⁵ Una de las primeras pandemias registradas en la historia, fue la Peste Negra en los años (1347-1351), en la que se relata la existencia de una medicina empírica y basada básicamente en la observación.⁶ Fue en esa época donde se evidenció que por medio del aislamiento social se reducía la transmisibilidad de las enfermedades, mediante viajeros embarcados en los cuales se observó la eficacia de mantener un aislamiento, que comenzó por ser de 30 días y pasados los años se extendió a 40 días surgiendo el significado de cuarentena. Así fue como se creó el criterio de aislamiento que no sólo estableció la cuarentena sino que también se utilizaron medidas como el aislamiento de los enfermos, así como quemar los cuerpos de los fallecidos. Estas medidas de prevención siguen teniendo gran valor epidemiológico.⁷ La primera mitad del siglo XX trajo un extraordinario desarrollo de antibióticos y vacunas, lo que generó el concepto de que la lucha contra las enfermedades infecciosas ya había terminado. Sin embargo, las epidemias y pandemias virales continuaron, siendo la sobrepoblación, la urbanización, el cambio climático y el aumento de los viajes internacionales, factores contribuyentes para el desarrollo de las mismas.⁸ La mayoría de los nuevos patógenos virales se originan de virus animales y en áreas tropicales. Previo al establecimiento de una epidemia de importancia, los virus circulan en humanos de manera silenciosa, pero, una vez que emerge el nuevo virus causa epidemias o pandemias, permaneciendo en la población sin desaparecer. Se han observado enfermedades reemergentes y emergentes causada por varios virus respiratorios siendo una reciente preocupación en este siglo. Con el transcurso de los años, los virus ARN generan mutaciones en su material genético y producen nuevas cepas, siendo los virus ARN más patogénicos ya que nuestro sistema inmune es incapaz de generar inmunidad efectiva a largo plazo. Estas enfermedades virales respiratorias pertenecen a diferentes familias virales.⁸ Los Coronavirus no reciben demasiada atención hasta el año 2002, cuando en Guangdong, China se evidenciaron casos de Neumonía atípica grave, identificando finalmente al agente causal como SARS-CoV, siendo este el primer coronavirus pandémico. No se han descrito casos desde 2004.⁹ Posteriormente, se identificaron dos coronavirus humanos adicionales, el NL63 y el HKU1, en 2004 y 2005 respectivamente. En el año 2012 otro coronavirus ataca al medio Oriente y se lo denomina MERS-CoV, siendo este altamente patógeno, presentando una gran dinámica en su clínica que varía desde infecciones asintomáticas, hasta síndrome de insuficiencia respiratoria aguda, asociando falla multiorgánica. El MERS-CoV y el SARS-CoV, comparten varias características clínicas, aunque existen evidentes diferencias, ya que el MERS-CoV presenta síntomas gastrointestinales prominentes así como también insuficiencia renal aguda. Otra

diferencia que se encuentra entre estos dos coronavirus humanos radica en su cinética de transmisibilidad ya que la evidencia científica que se obtuvo en el caso del SARS-CoV es limitada, debido a medidas clásicas de salud pública que pusieron fin a la misma y no permitiendo que la epidemia haya tenido una libre evolución; mientras que el MERS-CoV la transmisión es esporádica y en cadenas limitadas de propagación.⁹ El 31 de diciembre de 2019 en la ciudad de Wuhan, China, fueron reportados varios casos de neumonías, identificándose en enero del 2020 el genoma completo del nuevo agente etiológico, llamado SARS-CoV-2. La transmisión es de persona a persona, mediante gotas de flugge o contacto directo con infectados. Los pacientes con neumonía debida a SARS-CoV-2, manifiestan fiebre, tos y disnea como síntomas más comunes. Es de vital importancia para el control y la resolución de la infección por SARS-CoV-2, una respuesta inmune adecuada. Pero, una respuesta inmune desproporcionada y fuera de control conduce a un estado de inmunopatogénesis.⁹ Los coronavirus son virus ARN, grandes, encapsulados y positivos, existiendo cuatro géneros, los alfa, beta, delta y gamma de los cuales los alfa y beta son causantes de infección en humanos. De esos dos grandes géneros existen 4 tipos de coronavirus humanos que afectan habitualmente al mundo, siendo responsable de un 10 a un 30% de las infecciones del tracto respiratorio en humanos adultos. Estos coronavirus humanos son 229E, OCA3, NL63, HKU1. Los coronavirus humanos (HCoV) 229E y HCoV OC43 son los responsables de causar el resfriado común, descubiertos a mediados de la década de 1960. La Organización Mundial de la Salud y otras agencias nacionales e internacionales están discutiendo estrategias para desarrollar medidas preventivas, incluyendo nuevos métodos diagnósticos, drogas antivirales, y especialmente nuevas vacunas las cuales se irán incorporando.⁹

3.0 Objetivos: Esta revisión tiene como objetivo principal destacar los aspectos inmunopatológicos clínico y paraclínicos relevantes de los pacientes infectados y sintomáticos por COVID19 así como factores pronóstico y causa de muerte.

4.0 Estrategia de búsqueda: Se realizó una revisión bibliográfica narrativa, con un enfoque panorámico y una estrategia estructurada predefinida del proceso de búsqueda. Previo a realizar la búsqueda bibliográfica, se asignaron las distintas áreas temáticas a cada integrante, enfocado al objetivo del trabajo y palabras claves. Se seleccionaron artículos científicos utilizando descriptores en español (inmunidad, COVID-19, manifestaciones clínicas, inmunopatogénesis, tormenta de citoquinas, síndrome hiperferritinémico, síndrome de activación macrofágica, RT PCR, factores pronósticos, comorbilidades, pacientes críticos, causas de muerte), y los correspondientes denominaciones en inglés (Immunity, COVID-19, Clinical manifestation, Clinical scores, Immunopathogenesis, Cytokine storm, Hyperferritinemic syndrome, Macrophage activation syndrome, RT PCR, Prognostic factors, Comorbidities, Critical patients, Causes of death). Realizando los siguientes truncamientos COVID-19 AND RT PCR, COVID-

19 AND PCR AND Diagnostic, COVID-19 AND Prognostic factors AND Critical patients AND Comorbidities, COVID-19 AND Prognostic factors AND Causes of death, COVID-19 AND Macrophage activation syndrome, utilizando la lógica booleana (and, or, not), en distintas bibliotecas como PubMed, Scielo, MedLine, Google Académico, para obtener artículos de interés. Se utilizaron como criterios de inclusión la disponibilidad universal de los artículos (Free Full Text), así como alertas de actualizaciones automáticas para generar una revisión dinámica con artículos actualizados. No se dispuso de criterios de exclusión.

5. Resultados

5.1 Inmunopatogenia de COVID-19

El SARS-COV-2 es transmitido principalmente por vía respiratoria mediante pequeños aerosoles. Existe una teoría aún no probada que implica una transmisión fecal-oral. Su estrecha semejanza con el SARS-CoV explica el hecho de que los mecanismos fisiopatológicos están significativamente relacionados, con marcadas similitudes en la patogenia producida a las vías aéreas.¹⁰

5.1.1 Clasificación y Estructura del SARS-CoV-2: Los coronavirus son virus ARN que se agrupan en cuatro géneros, alfa, beta, gamma y delta, de los cuales los alfa-coronavirus y beta-coronavirus infectan a humanos y regularmente son responsables de las infecciones respiratorias. Solo seis coronavirus se conocen hasta el 2019, cuatro de ellos son responsables de las infecciones respiratorias leves y dos de éstos fueron causantes de epidemias, en el 2002 SARS-CoV y en el 2012 el MERS-CoV. El nuevo SARS-CoV-2 pertenece al género de los beta-coronavirus, son virus no segmentados y con material genético ARN de simple hebra con polaridad positiva. Presenta un diámetro variable entre 65-125 nm. Está formado por una envoltura externa en la que se presentan espículas que remedan a una corona, de ahí su nombre. El genoma de este virus codifica cuatro proteínas con función estructural y estas son: la glicoproteína S de la palabra inglesa “*spike*”, glicoproteína de envoltura E de “*envelope*”, glicoproteína de membrana M “*membrane*”, y proteína de la nucleocápside N “*nucleocapsid*”.¹¹

5.1.2 Patogenia del SARS-CoV-2: El virus ingresa al cuerpo humano mediante el receptor de la enzima convertidora de angiotensina II (rECA-II), este receptor se encuentra en varios órganos de la economía como corazón, riñones, tubo digestivo, pulmones y vías respiratorias. El proceso de internalización viral inicia cuando la glicoproteína S interactúa con el rECA-II en el neumocito tipo II del alvéolo, (figura 1A) este complejo es procesado por una serin-proteasa de membrana (TMPRSS2) que activa a la proteína S y provoca la división del rECA-II, (figura 1B), posteriormente ocurre la entrada del virus a la célula mediante fusión de las membranas, (figura 1C).¹¹ Una vez que el virus ha ingresado al hospedero, el ARN viral se libera al citosol para,

mediante el uso de la maquinaria enzimática del hospedero, poder sintetizar sus propias replicasas conocidas como poliproteínas pp1a y pp1b, como también sus proteasas 3CLpro y PLpro, con el objetivo de producir el clivaje del complejo poliproteínico en distintas proteínas no estructurales, que en conjunto a una polimerasa de ARN dependiente de ARN finalmente formarán las nuevas estructuras para los nuevos viriones ^{12,13,14}

5.1.3 Respuesta inmune y SARS-CoV-2: La respuesta inmune innata presenta la primera línea de defensa ante microorganismos patógenos, posteriormente se complementa con las acciones de la inmunidad adaptativa. La inmunidad innata está compuesta por mecanismos de defensa celulares y bioquímicos incluso desde antes de instaurarse la infección. Compuesta por epitelios, células fagocíticas como los macrófagos, neutrófilos y linfocitos citolíticos naturales (NK), proteínas plasmáticas como los factores del complemento y la lectina de unión a manosa; y proteínas denominadas citoquinas. Estas presentan un rol esencial en la erradicación de agentes patógenos y son capaces de lidiar con las infecciones virales, son producidas mediante la activación del PRR (de su sigla en inglés pattern-recognition receptor) que pueden ser activados de dos formas, a través del RIG-I y por otra vía extracelular y endosomal mediante TLR's (receptores de tipo Toll). Esta activación del PRR activará una cascada con el propósito de secretar citoquinas. Dentro de estas citoquinas se destacan los interferones (IFN) de tipo I y III que se consideran como los más efectivos frente a infecciones virales. Se producen otras citoquinas proinflamatorias como las interleuquinas (IL) IL-1, 6, 18 y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α).¹⁵ La inmunidad adaptativa se pone en marcha cuando aparece la infección adaptándose a la misma. Sus principales componentes son los linfocitos y sus productos llamados anticuerpos. La inmunidad adaptativa consta de dos tipos fundamentales de respuestas: la primera es la inmunidad humoral y la segunda, inmunidad celular. La primera, es el principal mecanismo de defensa contra agentes extracelulares y sus toxinas, a través de los linfocitos B que segregan anticuerpos con la función de adherirse y provocar la opsonización de las partículas extrañas para la neutralización y ulterior eliminación. La inmunidad celular compuesta por los linfocitos T y las células presentadoras de antígenos (APC), actúan contra microorganismos invasores intracelulares como los virus y algunos tipos de bacterias.¹⁵ Las respuestas inmunitarias adaptativas frente a los virus consta de la producción de anticuerpos evitando la adhesión del virus a las células del individuo y su entrada a la misma, y de la acción de los linfocitos T citotóxicos (LTC) que destruyen las células infectadas. Los anticuerpos producidos, sólo son eficaces cuando los virus se encuentran en la etapa extracelular de su ciclo vital, es decir, antes de invadir las células del organismo. También los anticuerpos brindan protección cuando los virus citopáticos producen lisis de las células infectadas, momento en el cual se realiza la liberación de los mismos, siendo neutralizados y evitando la entrada en otras células sanas. Los anticuerpos antivíricos que brindan protección a las mucosas digestivas y respiratorias son del isotipo IgA. Cuando los virus logran invadir el interior de las células del hospedero, se ponen a salvo de la acción de los

anticuerpos. En dicha circunstancia adquiere relevancia el accionar de los LTC, principalmente los linfocitos CD8+, debido a que reconocen antígenos virales citosólicos asociados a moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad de clase I (MHC I). La activación completa de los linfocitos CD8+ necesita de la inmunidad innata. Los virus que producen lisis celular, habitualmente los virus a ARN, como por ejemplo el SARS-CoV-2 que desencadenan respuestas innatas intensas.¹⁵ Se ha visto que respuestas tempranas y correctamente localizadas han llevado a la eliminación del anterior SARS-CoV, y dada su similitud con su homólogo CoV-2, se ha estudiado la sensibilidad que presenta el nuevo agente frente a un pre-tratamiento con IFN de tipo I y III, del cual existe evidencia que demuestra sensibilidad in vitro frente a estos IFN. Las manifestaciones clínicas en SARS-CoV-2, así como en CoV-1, provienen de pacientes con desregulaciones de sus sistemas inmunes, como así de una expresión tardía del IFN-I.¹⁶ Entonces, ¿por qué la inmunidad en ciertos casos no erradica al agente etiológico? Está descrito que los coronavirus han generado evoluciones en varios mecanismos con el fin de inhibir la liberación del IFN-I, y por ende la supresión de la inmunidad innata.¹⁷ Lo distintivo de este virus es su gran capacidad de producir morbimortalidad en poblaciones de edad avanzada, dado que se produce la muerte de neumocitos de tipo II que acarrea con la pérdida de surfactante pulmonar, infiltración pulmonar y con esto, dificultad para garantizar el intercambio gaseoso.¹⁸

5.1.4 COVID-19 y endotelio vascular: Esta enfermedad no sólo afecta al área ventilo-respiratoria. En una fase más tardía de la infección se genera cierta activación del endotelio vascular provocada por una secreción descontrolada de citoquinas proinflamatorias estimulada principalmente por IL-1, en base a un efecto citopático provocado por la infección por SARS-CoV-2. La IL-1 puede provocar la inducción de su propia expresión génica, como también del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y de la IL-6, que ésta a su vez cumple un rol de amplificador en la tormenta de citoquinas, estimulando la producción de inhibidor de la activación del plasminógeno (PAI-1), de fibrinógeno y PCR, (Fig. 2) que determinan un desbalance a favor de los agentes protrombóticos y antifibrinolíticos; por lo que predispone a estos pacientes a volverse individuos susceptibles a eventos tromboembólicos locales y también sistémicos.¹⁹ Esta inmunopatogénesis recuerda a los mecanismos patogénicos de la sepsis, destacando la necesidad de apuntar al deterioro subyacente y compartido de la inmunidad protectora de las células T, mientras la tormenta de citoquinas es suprimida.²⁰

5.2 Síntomas y signos del COVID-19: Esta enfermedad cursa con un periodo de incubación promedio de 5-6 días determinando un periodo asintomático y otro sintomático. La infección comienza 1-2 días previos a la expresión sintomática, y se ha llegado a verificar la presencia de virus mediante cultivos 6 días antes de la manifestación de los mismos. También se ha podido detectar que la carga viral en sintomáticos y asintomáticos es la misma, pero aún no se conoce si la intensidad de transmisión es la misma en ambos grupos. En un estudio realizado en Singapur

y en Tianjin (China) se observó que la proporción de transmisión a partir de los casos preasintomáticos fue de un 45% con un IC al 95% 32-67 para Singapur y un 62% con un IC al 95% 50-76 para China. Además con otro estudio de contactos el cual se llevó a cabo con 7 casos índices y sus respectivas parejas se pudo visualizar que un 44% de los casos secundarios habían sido infectados en la fase presintomática por sus casos índices respectivos.²¹ Como se aprecia en la [fig.3](#) dentro de este último periodo (sintomático) se describen 3 fases: Fase 1 o respiratoria alta, Fase 2 o pulmonar y Fase 3 Estado hiperinflamatorio.

La fase 1 se extiende desde la inoculación del virus hasta el establecimiento de la enfermedad pudiendo comprender síntomas como fiebre, tos seca, dolor de cabeza etc, la fase pulmonar o fase 2 comienza con la infección pulmonar con la multiplicación del virus y la inflamación de dicho parénquima, en esta fase los pacientes pueden desarrollar una neumonía por SARS-CoV-2 donde se presentan con tos, fiebre, disnea, auscultación patológica (crepitantes, subcrepitantes, sibilancias) o no, pudiendo presentar hipoxemia. Es importante reconocer en esta etapa que la radiografía convencional de tórax puede ser normal, teniendo mayor sensibilidad para los hallazgos la ecografía y tomografía pulmonar como se analizará más adelante. Por último la fase 3 o estado hiperinflamatorio puede presentarse con distrés respiratorio, síndrome inflamatorio y shock, fallo cardiaco, fallo multiorgánico el cual resulta grave y potencialmente mortal.²² Este virus puede provocar síntomas y signos muy variados ya que puede afectar diferentes órganos y sistemas, así como puede ser diferente según el sexo, mencionándose que en hombres predomina la fiebre, disnea, neumonía, falla renal, síndrome de distrés respiratorio agudo, y en la mujer odinofagia, vómitos y diarrea.²⁴ En un estudio realizado en Jinyintan-China durante el periodo del primero de enero hasta el 20 del mismo mes, se incluyó a 99 pacientes (32 mujeres y 67 hombres) de los cuales el 83% presentó fiebre, el 82% tos, el 31% dificultad para respirar, 11% dolor muscular, 9% confusión, 8% dolor de cabeza, 5% dolor de garganta, 4% rinorrea, 2% dolor de pecho, 2% diarrea, 1% vómitos/náuseas, el 89% presentó más de un síntoma y un 15% presentó fiebre, tos y dificultad para respirar a la misma vez.²⁵ En otro estudio realizado en Buenos Aires, Argentina durante el mes de marzo en un sanatorio privado se confirmaron 26 casos de COVID-19, de los cuales el síntoma más común fue la fiebre (92%) donde se constató con termómetro digital y se consideró a la temperatura mayor a 37.3°C. Luego en frecuencia le siguió la tos seca (69%), astenia (34,7%), odinofagia (26,9%), mialgias/artralgias (19,2%), disnea (11,5%), diarrea (7,7%), expectoración y síntomas gastrointestinales (3,8%).²⁶ En otros estudios como Guan (China), Casas (España) y Berenguer (España) se observan resultados similares a los descritos anteriormente.^{27, 28,29}

5.2.1 Manifestaciones clínicas en diferentes órganos y sistemas:

5.2.1.1 Neurológicas. Con respecto a las manifestaciones neurológicas la podemos dividir según si afectan el sistema nervioso central (SNC), el sistema nervioso periférico (SNP) o sistema musculoesquelético. En un estudio retrospectivo realizado en tres hospitales de Wuhan (China) por Mao et al, con 214 pacientes se pudo observar que las manifestaciones del SNC eran las más frecuentes, seguidas por el daño musculoesquelético y luego por el SNP. Dentro de ellas podemos encontrar como las más comunes son los mareos, cefaleas y la alteración de la conciencia. También se pudo observar dentro del SNP la anosmia y la disgeusia como síntoma y signo. En este estudio además se pudo observar que el infarto cerebral complicó a los pacientes en 5.9%.³⁰ Por otro lado, en otro estudio retrospectivo hecho por Lit et al con 221 pacientes en un hospital de Wuhan entre el 16 de enero y 29 de febrero, encontraron que 13 pacientes llegaron a presentar enfermedad cerebrovascular, de los cuales 11 fueron de causa isquémica, 1 persona con trombosis del seno venoso central y 1 con hemorragia cerebral. Cabe destacar que 11 de los 13 presentaban enfermedad grave por COVID-19.³¹ Como se mencionó antes, dentro de las manifestaciones del SNP la anosmia es la más común dentro de ellas, pudiendo aparecer antes que las demás manifestaciones clínicas comunes o siendo esta la única. En Italia se realizó un estudio con 202 personas con COVID-19 que mostró que el 25% de las personas presentó alteraciones olfatorias que aparecieron como único síntoma o siendo este el síntoma previo. En tanto en Londres, otro estudio mostró anosmia en 2428 pacientes, de los cuales 17% no presentaron ningún otro síntoma y en el 51% de los casos fue el primer síntoma. En cambio en Estados Unidos, en un estudio con 237 personas con COVID-19, el 73% presentó anosmia como único síntoma y el 27% lo presentó como síntoma inicial.³²

5.2.1.2 Cardiológicas. Según un estudio realizado en Wuhan-China, 5 pacientes de 41 diagnosticados con COVID-19 desarrollaron una injuria aguda de miocardio la cual se manifestó como un aumento en las enzimas cardíacas (troponina I). También se pudo observar que 4 de los 5 fueron internados en la unidad de cuidados intensivos, y estos a su vez desarrollaron niveles más altos de presión arterial. Se ha visto que algunos pacientes consultaron por palpitaciones o dolores anginosos y luego resultaron ser positivos para el SARS-CoV-2, por lo que podemos decir que si bien no tenían la sintomatología típica esta fue su forma de presentación.³³ En un estudio de 137 pacientes de 9 hospitales en Hubei se vio que el 7% presentó palpitaciones. Además se vio que pacientes con antecedentes de enfermedades cardiovasculares presentaron insuficiencia cardíaca.³⁴ En otro estudio realizado Wenzhou en 3 hospitales con 149 pacientes, se pudo observar que el 3,36% presentó dolor torácico y el 10,74% dolor tipo opresivo.³⁵ La complicación cardiovascular más descrita es la lesión miocárdica, asociada a aumentos de troponinas y se puede llevar a cabo por la isquemia, por el síndrome de Takotsubo o mediante una miocardiopatía inflamatoria aguda. También se ha descrito la existencia de miocardiopatía y miocarditis. Las arritmias son frecuentes, pudiendo ser estas: fibrilación auricular, taquicardia supraventricular

paroxística, taquicardia ventricular, fibrilación ventricular y paro cardíaco. También se ha visto que no solo puede inducir síntomas como debut, sino que también puede descompensar enfermedades preexistentes como por ejemplo son la insuficiencia cardíaca.³⁶ En un estudio llevado a cabo en el Séptimo Hospital de Wuhan con 187 pacientes se pudo observar que un 27,8% presentó daño miocárdico y taquicardia ventricular/fibrilación un 5.9%.³⁷ En un estudio de series de casos que se realizó con 138 pacientes que poseían una neumonía a causa del SARS-CoV-2, en Zhongnan Hospital de Wuhan-China se pudo observar que los pacientes presentaron arritmia(16.7%), síndrome coronario agudo (7.2%) y shock (8,7%).³⁸

5.2.1.3 Digestivas. Los síntomas gastrointestinales pueden aparecer en la fase precoz de la enfermedad o antes de la sintomatología respiratoria incluso. La diarrea, vómito/náuseas, pérdida de apetito, y en menor medida el dolor abdominal e incluso sangrados son las manifestaciones descritas hasta el momento. En un estudio de 1099 pacientes de 552 hospitales diferentes de China, se observó que los pacientes desarrollaron vómitos y náuseas en un 5% y diarrea en un 3,8%. Por otra parte, otro estudio de cohorte con 140 pacientes de Wuhan, se vio que presentaron náuseas en un 17,3%, diarrea 12,9% y vómito 5%. También se pudo observar afectación hepática con alteraciones a nivel paraclínico.³⁹ En un metanálisis con un N=4243 personas, se ha podido observar que el 17.6% presentó síntomas digestivos, dentro de ellos 26,8% presentó anorexia, 12,5% diarrea, 10,2% náuseas y vómitos y 9,2% dolor o malestar abdominal.⁴⁰ En California (EEUU) de 116 pacientes diagnosticados con COVID-19 31.9% presentó síntomas gastrointestinales, de los cuales un 89.2% los describieron como leves. Dentro de estos los síntomas más comunes fueron la pérdida de apetito (22.3%), las náuseas o vómitos (12.0%) y la diarrea (12.2%).⁴¹ Los síntomas gastrointestinales pueden ser la única manifestación de la infección por COVID-19, pudiéndose detectar virus en la materia fecal siendo ésta mayor en pacientes con sintomatología digestiva como es la diarrea.⁴²

5.2.1.4 Renales. El COVID-19 presenta frecuentemente consecuencias en la esfera renal, desde una proteinuria leve en más del 40% de los casos, hasta una injuria renal aguda (IRA) que requieren terapia de reemplazo renal. El 20-40% de los pacientes internados en cuidados intensivos han presentado IRA, la cual es considerada un marcador de severidad y de mal pronóstico. Alrededor del 20% de los pacientes ingresados a cuidados intensivos con COVID-19 requirieron terapia de reemplazo renal con un promedio de 15 días desde el inicio sintomático.⁴³ Además de lo anteriormente expresado, en un estudio de 701 pacientes COVID-19 positivos realizado por Cheng y col. en China, se ha visto que en un 26,7% los pacientes presentaron hematuria un 43,9% proteinuria y el 5,1% desarrollo IRA en el periodo de internación.⁴⁴

5.2.1.5 Oftalmológicas. A nivel ocular se ha visto que la conjuntivitis, se puede presentar como forma de debut de la enfermedad, siendo esta la única expresión. Los coronavirus ARN como

otros virus respiratorios tienen tropismo por la zona ocular, de hecho se han encontrado coronavirus en las lágrimas. En un estudio realizado de cinco pacientes que consultaron por epífora, hiperemia conjuntival y fotofobia, se le realizó un hisopado nasofaríngeo debido a que habían viajado desde Lombardía y este dio positivo. Fue el único síntoma y signo que presentaron.⁴⁵ El hallazgo del virus en las lágrimas es discutido, en otros estudios solo se pudo detectar en 2 de 28 pacientes diagnosticados COVID-19 positivos.⁴⁶ En otro reporte de casos de 38 pacientes, 12 presentaron manifestaciones oculares como equimosis, epífora e hiperemia conjuntival, únicamente 2 de ellos debutaron con dichos síntomas.⁴⁷ Bostanci Ceran y col. analizaron que de 93 pacientes COVID-19 positivo 20 presentaron manifestaciones oculares, destacándose dentro de ellas: epiescleritis (n=2), conjuntivitis (n=8), hiperemia conjuntival (N=20), fotofobia (N=15), epífora (N=9), quemosis (N=3), secreciones (N=6), prurito ocular (N=13), quemazón ocular (N=7), sensación de arena en los ojos (N=5) y visión borrosa (n=4).⁴⁸

5.2.1.6 Dermatológicas. Las manifestaciones cutáneas producidas por el COVID-19 se pueden dividir en 6 grandes grupos como son: erupciones urticariales, erupciones maculopapulares, erupciones vesiculares, lesiones de livedo reticularis, petequias y sabañones. Podemos observar en la **imagen 1** algunas de las mismas.

En una revisión bibliográfica realizada con 451 pacientes de diferentes países, se obtuvieron los siguientes resultados: el 44% presentó erupciones maculopapulares con o sin prurito, siendo esta manifestación la más frecuente, con su localización en tronco. Las erupciones urticariales se presentaron en la fase activa de la enfermedad al igual que las erupciones maculopapulares en un 18,6%. Los sabañones en un 18%, fueron más frecuentes luego de la fase activa, y se observó que un 10% únicamente presentaba este síntoma y era COVID-19 positivo. Su localización fueron las zonas acrales, los talones, los dedos de los pies y dedos de las manos. Las erupciones vesiculares se presentaron en un 13,5% con un aspecto similar a la varicela, con distribución en tronco, también puede adoptar un aspecto herpetiforme. Las lesiones por livedo reticularis fueron descritas en un 5.1%, estas fueron bilaterales y cedieron de forma espontánea. Solo dos casos (0,4%) presentaron petequias.⁴⁹ Se ha documentado que la urticaria puede ser parte del inicio de la enfermedad, presentándose simultáneamente con odinofagia y artralgias, antes de la fiebre.⁵⁰ Un estudio de cohorte que se hizo en Italia con un total de 88 pacientes COVID-19 positivo, 18 pacientes desarrollaron manifestaciones cutáneas, 8 durante su internación y 10 post internación. De estos 14 presentaron erupción eritematosa morbiliforme, 3 de ellos erupciones urticariales generalizadas y 1 presentó lesiones vesiculares.⁵¹

5.2.1.7 Hematológico. Se ha visto que existe una tendencia a la trombosis en los casos graves, pudiendo generar muerte súbita, accidente cerebro vascular, tromboembolia venosa, embolia pulmonar. Además se ha observado que estos pacientes presentan mayor riesgo de hemorragias.

^{52,53} Un reporte de caso con 4 pacientes observó que durante la internación en pacientes graves se desarrollaron ACV. Es importante destacar que ninguno de ellos presentaban enfermedades cardiovasculares previas así como tampoco se evidenciaba signos de aterosclerosis.⁵⁴ Un caso reportado de una mujer de 57 con tos seca reciente presentó trombosis venosa profunda en pierna izquierda, siendo COVID-19 positiva.⁵⁵

5.3 Estado proinflamatorio: Descripción clínica-paraclínica

Se define inflamación como el proceso por el cual los leucocitos son atraídos al sitio de infección, con la extravasación de diferentes proteínas plasmáticas y la ulterior activación de una cascada de eventos citoquímicos para la erradicación del agente patógeno o reparación tisular. En ocasiones la inflamación también puede desencadenar lesión celular. Cuando los macrófagos y los neutrófilos pasan a un estado de hiperactivación producen daño en los tejidos normales del individuo a través de la liberación de enzimas lisosómicas, especies reactivas del oxígeno (ERO) y óxido nítrico (NO). Dichas sustancias microbicidas forman parte de los mecanismos por los cuales los macrófagos activados y los neutrófilos destruyen los microorganismos fagocitados, pero son incapaces de reconocer tejidos propios de agentes externos, y cuando llegan al medio extracelular producen lesión tisular ⁵⁶.

5.4 Síndrome de Activación Macrofágica El síndrome de activación macrofágica (SAM) es definido como un trastorno inflamatorio agudo sistémico, rápidamente progresivo hacia gravedad, caracterizado por la presencia de citopenia, producción desmedida de citoquinas proinflamatorias e hiperferritinemia. La causa de dicho proceso inflamatorio está dado por una exacerbada y desmedida activación y proliferación de macrófagos y linfocitos T con la consecuente hiper producción de citoquinas ⁵⁷. La mencionada hiperproducción y liberación de citoquinas es una condición patológica que también recibe el nombre de “Tormenta de Citoquinas” ^{58,59}. Las citocinas proinflamatorias particularmente implicadas son TNF- α , IL-6, e IL-1 β . Si el paciente no recibe tratamiento el SAM produce lesión tisular grave y finalmente la muerte ⁵⁹. El SAM es una complicación que puede presentarse o desencadenarse por afecciones genéticas, enfermedades autoinmunes inflamatorias, neoplasias, por la administración de fármacos y también por infecciones e incluso pacientes con COVID-19. Clínicamente se presenta con fiebre aguda incesante, hepatoesplenomegalia, linfadenopatías, somnolencia, afectación grave del estado general, exantemas en ciertos pacientes, síndrome hemorrágico dado por melenas, sangrado de encías o púrpura; y falla multiorgánica, destacando entre la misma insuficiencia hepática, insuficiencia respiratoria grave, insuficiencia renal, encefalopatía y coagulopatía por consumo. La leucopenia, trombocitopenia, anemia, elevación de las transaminasas, hiperbilirrubinemia, aumento de triglicéridos y colesterol, elevación de LDH (lactato deshidrogenasa), coagulopatía con aumento del TP (tiempo de protrombina), elevación

del TPP (tiempo parcial de tromboplastina) e incremento de los PDF (productos de degradación del fibrinógeno), hiperamonemia e hiperferritinemia son parámetros que se pueden ver afectados en la paraclínica humoral.^{57, 58, 59,60}. Mención especial merece el nivel sérico de ferritina, debido a que niveles por debajo de 500 ng/ml demuestra una asociación débil en el diagnóstico de SAM. Por el contrario, mientras que niveles comprendidos entre 500 a 1000 ng/ml la asociación comienza a ser fuerte. Cuando el nivel sérico de ferritina alcanza 10000 ng/ml o supera dicha cifra, la especificidad es del 96% y la sensibilidad del 90 % para el diagnóstico de SAM. Durante el periodo inflamatorio temprano, la ferritina muestra un ascenso súbito y extenso, y desciende significativamente conforme la inflamación disminuye y bajo tratamiento activo. Si a pesar de la aplicación de un tratamiento intenso la hiperferritinemia se mantiene o su descenso es menor del 50%, la asociación con un pronóstico desfavorable es fuerte. Por tanto, frente a la detección de hiperferritinemia, citopenia en varias series, fibrinógeno descendido y ausencia de un aumento significativo de la VES (velocidad de eritrosedimentación) y PCR aumentada, son todos elementos que apoyan el diagnóstico de SAM⁵⁸. Es de suma importancia el diagnóstico precoz del SAM para el inicio de un tratamiento oportuno y temprano, y así de esta forma mejorar el pronóstico del mismo. Su diagnóstico es dificultoso ya que comparte características similares con enfermedad infecciosa sistémica. Debido a que el SAM es considerado un subconjunto de la Linfohistiocitosis hemofagocítica (HLH), para su diagnóstico se utilizan los criterios HLH 2004 (**Tabla 9**) derivados del protocolo pediátrico HLH-2004⁶¹.

5.5 Implicancias de los estudios paraclínicos para diagnóstico de COVID-19

5.5.1 Perfiles de laboratorio para COVID-19

5.5.1.1 Hemograma. Linfopenia/eosinopenia: De acuerdo con diferentes estudios se ha observado un aumento de los leucocitos, evidenciando que esta leucocitosis no se debe a una infección bacteriana sino a un estado inflamatorio excesivo. Otro parámetro alterado es el aumento de los neutrófilos, siendo este poco significativos para COVID-19. Si bien un aumento aislado de los neutrófilos resulta poco significativo se destaca como mejor valor pronóstico a la relación neutrófilos/linfocitos.⁶² En el comienzo y progresión de la enfermedad se ha observado linfopenia viéndose un repunte de ella hacia la etapa de recuperación. Esta linfopenia se observó con marcada evidencia en pacientes de UCI, considerándose una advertencia de gravedad. El mecanismo generador de la linfopenia podría deberse a una ineficaz función inmunitaria celular.⁶³ Por otra parte, un estudio con datos obtenidos de la clínica Fever en el Hospital de Wuhan Union, aporta información de la combinación de eosinopenia y el aumento de la proteína C reactiva (PCR). Es un estudio retrospectivo donde se utilizó una cohorte total de 989, se obtuvieron dos grupos de comparación uno con COVID-19 positivo por laboratorio y otro negativo, con iguales características clínicas síntomas respiratorios y fiebre. El grupo COVID-19 negativo se utilizó

como control. En este estudio se concluye que la eosinopenia y la elevación de la PCR tiene una sensibilidad del 74,7% y una especificidad del 68.7% en pacientes positivos. Los investigadores afirman que esta combinación es capaz de predecir con mayor certeza los verdaderos positivos en terrenos donde la escasa disponibilidad de procedimientos diagnósticos determina un obstáculo para el equipo de salud. Se destaca como mejor predictor a la combinación eosinófilos más elevación de PCR con un 72.8% en comparación con linfopenia y número normal o aumentado de linfocitos con un valor predictivo de 48.4% siendo esta última la recomendada por el Comité Nacional de Salud de China para diagnóstico de COVID-19.⁶⁴

5.5.1.2 Biomarcadores de respuesta inflamatoria: En los estados hiperinflamatorios se encuentran elevados los reactantes de fase aguda, existiendo una asociación entre la elevación exagerada de las IL-1 e IL-6 con el mal pronóstico en pacientes con síndrome de distrés respiratorio. Los reactantes de fase aguda son proteínas plasmáticas que son secretadas a causa de los procesos inflamatorios. Los cambios de sus concentraciones están dados por un aumento de su síntesis en el hígado, también mediante la estimulación de citoquinas proinflamatorias. Como punto de partida analizaremos a la Proteína C Reactiva (PCR) y la ferritina como marcadores inflamatorios. En la infección por COVID-19 es habitual un aumento de la PCR.⁶⁵ La Ferritina es una proteína que es clave en el metabolismo del hierro. En pacientes con COVID-19 se encuentra elevada, generando toxicidad y representando un valor pronóstico negativo asociado a mortalidad y falla multiorgánica.⁶⁵ Se ha descrito que en la fisiopatología del COVID-19, el virus tiene una acción imitatoria a la hepcidina y por consiguiente induce al bloqueo y/o interiorización de la ferroportina, lo que favorece el aumento del hierro para generar disfunción celular.⁶⁶

5.5.1.3 Marcadores de coagulación: El dímero D es un producto de degradación específico que se produce por la hidrólisis de la fibrina, este producto se puede encontrar a causa de infecciones por microorganismos, existiendo una relación entre el sistema inmune y el sistema de coagulación. En pacientes con COVID-19 se utilizó como indicador pronóstico de mortalidad. En estudios realizados en China se indicó que un aumento del dímero D mayor a 1 g/L es predictivo de mortalidad en pacientes hospitalizados. En un estudio retrospectivo en un hospital de Wuhan se estudió la variabilidad del dímero D donde se recopilaron los valores de inicio, el pico máximo y al alta, observándose que en pacientes fallecidos el pico fue mayor que en el inicio. En pacientes que sobrevivieron fueron significativamente menores los valores de inicio y pico máximo. Por otro lado, se observaron diferencias en pacientes ventilados donde los valores fueron superiores a los no ventilados. Este aumento desmedido de dímero D traduce trastornos de la coagulación, asociando la formación de microtrombos en la circulación que pueden afectar a diversos órganos diana.⁶²

5.5.1.4 Función renal (Azoemia y Creatininemia): El riñón es uno de los órganos más afectados por COVID-19. El SARS-CoV-2 ingresa a la célula por medio de ECA-2, receptor que se expresa en las células renales, por consiguiente explica que los pacientes con COVID-19 pueden progresar a una lesión renal aguda. Esta incidencia de lesión renal aguda es muy variada y depende de la gravedad de la enfermedad, así como de los tratamientos instaurados. Siendo causada por virus directo, mediadores inflamatorios, shock séptico, hipovolemia, lo que explica una lesión pre-renal y renal. La monitorización de la función renal es fundamental en el manejo clínico.⁶⁵

5.5.1.5 Marcadores de sobreinfección: La procalcitonina (PCT) es un marcador diagnóstico de infección, el cual no se modifica en infecciones virales. En pacientes con COVID-19 se ha visto un aumento menor al 5%, sin embargo puede elevarse y debe tenerse en cuenta como un marcador de sobreinfección bacteriana en pacientes con COVID-19.⁶⁵

5.5.1.6 Marcadores de daño cardíaco: Existe evidencia de lesión miocárdica, las hipótesis están vinculadas a proceso inflamatorio sistémico, local, isquémico. Este daño miocárdico se expresa por aumento de las troponinas, así como con una elevación del péptido natriurético cerebral (BNP). Estas alteraciones indican gravedad y es expresión de afectación sistémica. De todas maneras estos hallazgos deben ser interpretados en el escenario clínico individual de cada paciente. La detección de daño cardíaco en pacientes con COVID-19 discrimina a pacientes con mayor riesgo de complicaciones. Informes demuestran que el 7,2% a 17% de pacientes hospitalizados con COVID-19 sufren lesión miocárdica aguda.⁶⁷

5.5.2 Estudios Imagenológicos. Los estudios a través de imágenes se consideran importantes para el abordaje inicial y diagnóstico de la infección por COVID-19. Los hallazgos imagenológicos observados varían, según el momento clínico del paciente. La Ecografía Pulmonar y la Tomografía de tórax son estudios con mayor sensibilidad que la Radiografía convencional de tórax.⁶⁸

5.5.2.1 Rayos X. Si bien la radiografía de tórax es un estudio imagenológico solicitado en la mayoría de las patologías respiratorias, para COVID-19 se considera inespecífico y de baja sensibilidad, siendo utilizado para diagnósticos diferenciales y seguimiento para COVID-19.⁶⁸ En los casos leves las imágenes de rayos X pueden ser normales o con cambios poco significativos.⁶⁹

5.5.2.2 Tomografía Computada. En un estudio retrospectivo realizado en la ciudad de Wuhan, se agruparon a pacientes positivos para COVID-19 según la secuencia de TAC e inicio de los síntomas. En el primer grupo de pacientes subclínicos se observó opacidades unilaterales, multifocales predominantemente de vidrio esmerilado. El segundo grupo, comprendía pacientes

sometidos a TAC antes de una semana, se destacó que existe una evolución rápida de la enfermedad siendo difusa bilateral, con transición hacia la consolidación, y con patrones mixtos. El tercer grupo de una semana a dos semanas de sintomatología, el patrón más observado fue la consolidación. Destacándose otros tipos, como el patrón reticular asociado a bronquiectasias, así como también un engrosamiento lobulillar y septal. El cuarto grupo comprendía a partir de dos semanas hasta la tercera, observándose consolidación, engrosamiento interlobulillar y septal, asociándose cambios intersticiales relacionándose con fibrosis. Sin embargo no se puede afirmar aún de que exista una fibrosis irreversible ya que la evolución natural de la enfermedad aún no se encuentra clara. En la imagen 2 correspondiente a tomografía computada seriada de sección transversal, se observan cuatro cortes en diferentes momentos del curso de la enfermedad, observándose los distintos patrones ya descritos.⁶⁸ La Tomografía computada se considera como un estudio confiable con buen rendimiento diagnóstico en personas con o sin síntoma. Por medio de estudios retrospectivos se observó la validez que tiene para detectar modificaciones aún en pacientes asintomáticos.⁶⁹ A pesar de que el estudio recomendado es la TC, se destaca que es un estudio de difícil acceso para pacientes graves e inestables hemodinámicamente dado que requieren ser trasladados.⁷⁰

5.5.2.3 Ecografía. La Ecografía pleural y pulmonar brinda información por medio de la evaluación de patrones específicos. Es una herramienta que presenta ventajas y desventajas siendo una técnica efectiva siguiendo protocolos sencillos y aplicables. Es utilizada como una alternativa para valorar el parénquima pulmonar, con fines clínicos y pronósticos. Teniendo presente su escasa especificidad para la evaluación, encontrándose los mismos patrones en diferentes patologías, sin embargo supera ampliamente los inconvenientes presentados en los estudios imagenológicos diagnósticos teniendo la ventaja de hacerse al lado del paciente de forma rápida.

⁷¹ Las lesiones ecográficas por SARS-CoV-2 dependen de la evolución y gravedad de la enfermedad. Se utiliza el Lung ultrasound score (LUS) para monitorizar la evolución que proporciona información clínica y pronóstico, este score se basa en el examen de 12 regiones de interés donde cuantifica la pérdida de aire pulmonar.⁷² Los hallazgos ecográficos observados en la evolución de la COVID-19 se encuentran correlacionados con las manifestaciones clínicas. En un estudio realizado con tres pacientes con diagnóstico de COVID-19 por RT-PCR positivo. Se observó (imagen 3, 4 y 5) el cambio de patrón ecográfico partiendo desde la progresión de las líneas b, hasta derrames pleurales con consolidación subpleural (estos hallazgos son objetivables en etapas de mayor sintomatología). Todos estos patrones fueron revirtiéndose, a medida que los síntomas desaparecen, esta situación de cambios imagenológicos tuvo su variabilidad en días con respecto a los diferentes pacientes. Obteniendo una resolución de los síntomas entre los días 14 y 21. Las primeras manifestaciones que se observan son distribución de líneas B focales, posteriormente confluentes y se extienden a múltiples áreas de la superficie pulmonar. Luego en

su evolución se observan pequeñas consolidaciones pleurales con líneas engrosadas e irregulares. Finalmente se evidencia un patrón de consolidación en zonas de declive, con o sin presencia de broncograma aéreo, llegando a una extensión en el resto de la superficie indicando el progreso hacia la fase de insuficiencia respiratoria aguda.⁷¹⁻⁷²⁻⁷³

5.5.3 Pruebas Diagnósticas

5.5.3.1 RT - PCR: El diagnóstico específico es mediante pruebas moleculares en muestras respiratorias, el virus también se puede detectar en heces, orina, y en sangre, aunque esté último se observa en casos más graves. Las diferentes pruebas diagnósticas específicas que se realizan con el fin de confirmar la enfermedad COVID-19, se pueden resumir en tres grupos: detección de ARN mediante técnicas RT-PCR en tiempo real, detección de antígenos virales y detección de anticuerpos totales y/o anticuerpos IgG e IgM. Considerándose como *Gold estándar* para la detección del virus al RT-PCR proponiéndose como complemento a los test de anticuerpos.⁷⁴ Se ha observado a través de pruebas de RT-PCR que existe una variabilidad de la carga viral con respecto a la gravedad de la enfermedad, observándose que en pacientes que cursan la enfermedad en forma leve presentan un pico de carga viral en el 5º-6º día y que se extiende aproximadamente por 10 días con test positivos, sin embargo en el paciente con enfermedad grave se han observado cargas virales 60 veces más elevadas con una excreción viral más duradera. En lo que se refiere a la generación de anticuerpos neutralizantes, se ha observado en estudios en animales y en base a un estudio con pacientes hospitalizados que padecen enfermedad moderada, que en varios de ellos se encontraron títulos bajos de anticuerpos en los primeros días de comenzados los síntomas, con un aumento de $\geq 1/512$ títulos de anticuerpos neutralizantes a los 12 días del inicio sintomático. Concordando con la desaparición del virus infectivo en muestras orofaríngeas y una respuesta inmune como consecuencia de la elevación de los títulos de anticuerpos. Se presenta en la tabla 10 resumiendo las interpretaciones que existen entre el resultado de RT-PCR y la generación de anticuerpos según el tiempo de inicio de los síntomas.⁷⁵ Analizando que el test de RT-PCR se considera el Gold estándar y es la técnica más utilizada, se debe destacar que se han encontrado problemas con los aspectos relacionados a los falsos positivos y negativos. Destacándose que la especificidad y sensibilidad de dicho test no es meramente del 100%, se debe tener en consideración que pacientes con clínica sugestiva de COVID-19 con test RT-PCR negativo no se debe excluir la enfermedad. Conociendo que existen otras variantes alternativas para llegar a una decisión y a un manejo terapéutico. Algunos de los factores que pueden influir en la validez de dicho test son, la cinética de la carga viral, la anatomía de donde se extraiga la muestra, la diversidad y variabilidad genética del virus, así como su rápida evolución y el tiempo de toma de la muestra luego de comenzado los síntomas.⁷⁶ Considerando los factores que llevan a alterar la validez, se debe destacar el procedimiento del muestreo, es el que garantiza la rapidez

y efectividad del test RT-PCR. Se observó que en un análisis comparativo de 72 pares de hisopados nasales y orofaríngeos analizados mediante RT-PCR dirigidos a genes ORF 1ab y Np, que existe mayor carga viral en los hisopados nasofaríngeos. Otros dos estudios transversales no comparativos de alto volumen registraron mayor sensibilidad en los hisopos tomados de la cavidad nasal. Siendo el tiempo de toma de la muestra recomendado en relación al pico de carga viral a los 5-6 días de inicio de los síntomas. Cabe destacar que la diversidad genética puede informar falsos negativos por mutaciones en el cebador, así como en las regiones objetivo, destacando el desarrollo y la aprobación rápida de varios tipos de Kits de RT-PCR con diferente calidad.⁷⁷

5.5.3.2 Anticuerpos: La detección de anticuerpos totales IgG, IgM se realizan sobre poblaciones consideradas representativas teniendo como principal objetivo ser guía epidemiología y así lograr una estimación de la tasa de infección en personas asintomáticas. Estas pruebas no se consideran útiles para el diagnóstico de COVID-19 ya que estos anticuerpos son detectados en sangre a partir de la segunda semana del comienzo de los síntomas y perduran a pesar de la ausencia de enfermedad.⁷⁸ Se evidencia que los niveles de los anticuerpos aumentan y disminuyen según el tiempo de la infección, siendo los IgG los últimos en elevarse y los más duraderos en el tiempo. Se observa que en la primera semana se detectó un 30% de anticuerpos, sin embargo en los realizados en la segunda semana se detectan un 70%, siendo aún mayor en la tercer semana superando el 90%. No existe evidencia luego de la tercera semana ⁷⁹.

5.5.4 Factores pronósticos. El significado de pronóstico contempla los intentos de anunciar las previsiones respecto a la evolución futura de un proceso patológico que afecta a un individuo enfermo. Cuando se establece un pronóstico se está realizando un acto científico sustentado en el análisis de una serie de variables que reciben el nombre **factores pronósticos**, algunas vinculadas al paciente y otras al proceso patológico. Los factores pronósticos prevén el curso clínico de un proceso una vez que la enfermedad se ha instalado. Son algunos ejemplos la edad, el nivel socio económico, las comorbilidades, la gravedad de la patología, la calidad asistencial, la intervención médica o quirúrgica entre otros. ⁸¹

5.5.4.1 Factores pronósticos en relación al COVID-19, en pacientes con enfermedad grave, admisión a unidades de cuidados intensivos y desenlace fatal. Los primeros reportes provienen de China, surgen a partir de investigaciones llevadas a cabo en distintos hospitales del país asiático. De los pacientes internados en el Hospital Jinyitan y en el Wuhan Pulmonary Hospital con COVID-19 al 31 de Enero de 2020, 191 fueron confirmados por ARN del SARS-CoV-2. La mediana de edad fue de 56 años. Casi la mitad de los mismos presentaban comorbilidades, ejemplo: hipertensión arterial, diabetes y enfermedad coronaria. La edad avanzada es uno de los principales factores de riesgo para muerte por COVID-19 en pacientes hospitalizados, seguido

por la presencia de diabetes y enfermedad coronaria.⁸² Con el diagnóstico clínico de COVID-19 en 2 hospitales de Wuhan, de 85 casos fatales registrados entre el 9 de enero y 15 de Febrero de 2020, 33 pacientes fueron confirmados positivos por PCR de SARS-CoV-2 (38,8%). Con una mediana de edad de 65,8 años, siendo 62 casos de sexo masculino (72,9%). De los 85 casos fatales antes mencionados, 58 presentaron una o más comorbilidades, citándose la hipertensión arterial en 32 casos (37,6%), la diabetes 19 casos (22,4%), y la enfermedad coronaria en 10 pacientes (11,8%). La causa más común de muerte fue la insuficiencia respiratoria con 38 casos (46,91%), seguido por el shock séptico con 16 pacientes (19,75%), insuficiencia orgánica múltiple, 13 personas fallecidas (16,05%) y paro cardíaco 7 (8,64%).⁸³ Otro estudio, registró 799 casos con enfermedad moderada o grave con COVID-19, de los cuales 113 personas habían fallecido, destacándose con una mediana de edad de 68 años, 71 casos (63%) portaban alguna comorbilidad. Entre las mismas se menciona hipertensión arterial (48%), diabetes (21%), fallecidos con enfermedad cardiovascular (14%), enfermedad pulmonar crónica (10%), enfermedad cerebrovascular (4%) y enfermedad renal crónica (ERC) (4%).⁸⁴ En un estudio realizado en Colombia, a partir de distintas revisiones sistemáticas, en relación a los factores pronósticos de gravedad, internación en unidades de cuidados intensivos y mortalidad se destacan la edad mayor a 60 años, la presencia de distintas comorbilidades como enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), la enfermedad cardiovascular, hipertensión arterial, diabetes y la ERC. Como factores paraclínicos se describen la linfopenia, el aumento de lactato deshidrogenasa, PCR elevada, incremento del dímero D, procalcitonina aumentada, y aumento de la IL-6.⁸⁵ Otros reportes, describen a la obesidad como unos de los factores más importantes de incremento de mortalidad, seguido por asma, EPOC, diabetes, afecciones cardíacas graves, ERC, edad mayor a 65 años, inmunocomprometidos y pacientes con afecciones hepáticas. Se plantea la hipótesis de que el estado pro-inflamatorio y su consecuente aumento de permeabilidad vascular en estas situaciones mencionadas así como el uso de fármacos antihipertensivos, estatinas, entre otros, actúan sobre el receptor de la angiotensina 2 (rACE2), favorecen exponencialmente la captación viral.⁸⁶ Un estudio publicado en Albania, Nueva York, cita como factor principal la edad del paciente con COVID-19 en relación a desarrollo de enfermedad grave, además, de los mencionados antes planteando que el sistema inmunitario con el transcurso del tiempo y cuando la persona envejece, se ve afectado de 2 formas principales: 1) Inmunosenescencia definida como la disminución gradual de la función inmune, con consecuencias negativas en el reconocimiento de los agentes patógenos, en las vías de señalización de alerta y en la destrucción de los mismos, 2) Inflamación crónica sistémica determinada a partir de un estado de alerta hiperactivo pero ineficiente. Se ven afectadas las funciones del sistema inmune innato así como el sistema inmune adaptativo (VER 5.1.3 Respuesta inmune y SARS-CoV-2). Con el envejecimiento los macrófagos alveolares aumentan en número, pero su capacidad para alternar entre estados pro y anti inflamatorios se reduce evidenciándose una respuesta de citoquinas disminuidas luego de la

activación de sus receptores de membrana. Es decir, en las personas ancianas, la alteración funcional de los macrófagos alveolares tanto en el reconocimiento de los agentes patógenos como en la alternancia de los estados pro y anti inflamatorios, determina una tardía secreción de citoquinas tipo I frente a la detección del virus SARS-CoV 2 brindando tiempo suficiente para una multiplicación exagerada de dicho agente infeccioso. Los macrófagos van a ser los responsables del daño pulmonar excesivo a consecuencia del retraso transicional hacia el estado anti inflamatorio. Los neutrófilos en las personas de edad avanzada, también presentan cambios progresivos en su actividad observándose un retraso en la migración hacia sitios de infección y eliminación de células infectadas.⁸⁷ El sistema inmunitario adaptativo no es ajeno a cambios con el transcurso del tiempo, y también sería responsable de la evolución hacia gravedad y desenlace fatal en pacientes con COVID-19. El timo, un órgano linfoide primario a los 65 años de edad es en promedio un 40 % de su tamaño original, hecho que se traduce en una disminución de la celularidad tímica, sobre todo reducción de linfocitos T vírgenes. Otro cambio importante en el timo es la acumulación de adipocitos, los cuales favorecen aún más la disminución de la celularidad tímica. Los cambios mencionados en el timo con el envejecimiento, resultan en una inmunovigilancia disminuida e ineficaz frente a la invasión por el SARS-CoV-2.⁸⁷

6. Conclusiones. La infección por COVID-19 resulta una patología infecciosa viral, el conocimiento de los aspectos inmunopatogenia permite correlacionar los mismos con la clínica. Frecuentemente la mayoría de los pacientes cursarán un cuadro oligosintomático centrado en la esfera respiratoria alta, fiebre y digestiva, teniendo como síntomas precoces alteraciones del olfato y gusto. Si la enfermedad progresa generará una neumonitis viral grave con o sin afectación multisistémica en la que el daño endotelial causado por una tormenta de citoquinas cumple un rol determinante en la patogenia, provocando un estado hiper coagulatorio-protrombótico que incrementa considerablemente el riesgo de asociar complicaciones con alta morbi-mortalidad como lo son los eventos tromboticos vasculares, dentro de los parénquimas de toda la economía del cuerpo humano. La prueba utilizada para la confirmación diagnóstica es el RT-PCR actualmente es considerada como *Gold estándar*, pero con sensibilidad y especificidad discutida por el método y técnica de extracción. De los parámetros paraclínicos, la eosinopenia y la elevación de la PCR se consideran verdaderos predictores de enfermedad para COVID-19 con un 74% de especificidad. Los marcadores de respuesta inflamatoria si se encuentran elevados son indicadores de mal pronóstico, sobre todo en pacientes internados, y en la fase 2 y 3 de la infección. Los estudios de imagen utilizados son radiografía de tórax, tomografía, y ecografía, siendo el más específico la tomografía para ver imágenes sugestivas de COVID-19, no utilizándose como screening sino como apoyo para diagnóstico o en pacientes que presenten complicaciones. Toda la información recabada en este artículo, en relación al pronóstico de los pacientes diagnosticados con COVID-19, orienta a destacar la edad avanzada, y comorbilidades

como la obesidad, diabetes, hipertensión arterial, y enfermedades pulmonares crónicas, como los principales factores pronósticos de gravedad y desenlace fatal. Los factores pronósticos paraclínicos con mayor mención al desarrollo de enfermedad grave, internación en UCI y muerte son: linfopenia, hiperferritinemia, el aumento de lactato deshidrogenasa, PCR elevada, incremento del dímero D, procalcitonina aumentada, y aumento de la IL-6. La insuficiencia renal aguda se ha visto que es un marcador de enfermedad grave y de mal pronóstico. El abordaje clínico inicial y evolutivo implica tener conocimiento de los aspectos mencionados en esta revisión para un adecuado manejo de los pacientes infectados por COVID19.

7. Referencias

1. Contini C, et al. The novel zoonotic COVID-19 pandemic: An expected global health concern. *J Infect Dev Ctries*. 2020; 14(3):254–64.
2. Lake MA. What we know so far: COVID-19 current clinical knowledge and research. *Clin Med J R Coll Physicians London*. 2020; 20(2):124–7.
3. Joshi A, et al. Epitope based vaccine prediction for SARS-COV-2 by deploying immunoinformatics approach. *Informatics Med Unlocked* [Internet]. 2020; 19(April):100338. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.imu.2020.100338>
4. Valencia DN. Brief Review on COVID-19: The 2020 Pandemic Caused by SARS-CoV-2. *Cureus*. 2020; 12(3):e7386. Published 2020 Mar 24. doi:10.7759/cureus.7386 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7179986/>
5. Historia National Geographic (2020,14 mayo). Historia National Geographic. [historia.nationalgeographic.com.https://historia.nationalgeographic.com.es/a/grandes-pandemias-historia_15178/4](https://historia.nationalgeographic.com.es/a/grandes-pandemias-historia_15178/4).
6. Prieto Ortiz RG. De pandemias, literatura y academia. *Rev Colomb Gastroenterol* [Internet]. 6 de mayo de 2020 [citado 20 de septiembre de 2020]; 35(Supl. 1):2-. Disponible en: <https://revistagastrocol.com/index.php/rcg/article/view/554>
7. Gullot CC, Serpa GR. Principales pandemias en la historia de la humanidad Major pandemics in the history of mankind. *Rev Cubana Pediatr* [Internet]. 2020; 92:1–24. Available from: <http://www.revpediatria.sld.cu/index.php/ped/article/view/1183/549>
8. Çelik İ, Saatçi E, Eyüboğlu FÖ. Emerging and reemerging respiratory viral infections up to covid-19. *Turkish J Med Sci*. 2020; 50(SI-1):557–62.
9. Paules CI, Marston HD, Fauci AS. Coronavirus Infections—More Than Just the Common Cold. *JAMA* [Internet]. 2020 Feb 25; 323(8):707–8. Available from: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.0757>

10. Tay MZ, et al. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol* [Internet]. 2020; 20(6):363–74. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0311-8>
11. Rabi FA, et al. SARS-CoV-2 and Coronavirus Disease 2019: What We Know So Far. 2020; 1–14.
12. Cui J, et al. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol* [Internet]. 2019; 17(3):181–92. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41579-018-0118-9>
13. Maier HJ, et al. Coronaviruses: Methods and protocols. *Coronaviruses Methods Protoc*. 2015; 1282(1):1–282.
14. Gordon DE, et al. A SARS-CoV-2 protein interaction map reveals targets for drug repurposing. *Nature*. 2020; 583(7816):459–68.
15. Abbas A.K, Lichtman A, Pillai S. *Inmunología básica*. Cuarta edición. Barcelona, España: Elsevier; 2014
16. Vabret N, et al. Immunology of COVID-19: Current State of the Science. *Immunity*. 2020; 52(6):910–41.
17. Cameron MJ, et al. Lack of Innate Interferon Responses during SARS Coronavirus Infection in a Vaccination and Reinfection Ferret Model. *PLoS One*. 2012; 7(9).
18. Blanco-Melo D, et al. Imbalanced Host Response to SARS-CoV-2 Drives Development of COVID-19. *Cell* [Internet]. 2020; 181(5):1036-1045.e9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2020.04.026>
19. Libby P, Lüscher T. COVID-19 is, in the end, an endothelial disease. *Eur Heart J*. 2020; 41(32):3038–44.
20. Riva G, et al. COVID-19: more than a cytokine storm. *Crit Care* [Internet]. 2020; 24(1):549. Available from: <https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-020-03267-w>
21. Ministerio de sanidad/ centro de coordinacion de Alertas y Emergencias. Enfermedad por coronavirus, COVID-19 Actualización, 28 de agosto 2020. 2020; 27. Available from: <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/ITCoronavirus.pdf>
22. Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical–therapeutic staging proposal. *J Heart and Lung Transplant*. 2020; 39(5):405–7
23. Méndez J. La evolución de la COVID-19 y sus tres vías de ataque [Internet]. ECOAVANT. 3 de junio 2020. [citado 20/09/2020] Disponible

en:https://www.ecoavant.com/actualidad/la-evolucion-de-la-covid-19-y-sus-tres-vias-de-ataque_5133_102.html

24. Ruiz Cantero M.T, Las estadísticas sanitarias y la invisibilidad por sexo y de género durante la epidemia de COVID-19. ELSEVIER. 2020: 1-5.
25. Chen N, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Lancet [Internet]. 2020; 395(10223):507–13. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)
26. Wainer P, et al. EXPERIENCIA COVID-19 EN UN SANATORIO PRIVADO DE BUENOS AIRES DURANTE EL PRIMER MES DE LA PANDEMIA: 26 CASOS. Medicina Buenos Aires (2020). 2020: 1-4
27. Guan W, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. N Engl J Med [Internet]. 28 de febrero de 2020 [citado 6 de marzo de 2020]; Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2002032>
28. Casas Rojo JM, et al. Clinical characteristics of patients hospitalized with COVID-19 in Spain: results from the SEMI-COVID-19 Network. | medRxiv [Internet]. [citado 29 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.05.24.20111971v1.article-metrics>
29. Berenguer J, et al. Characteristics and predictors of death among 4,035 consecutively hospitalized patients with COVID-19 in Spain. Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis. 4 de agosto de 2020
30. Mao L, et al. Neurological Manifestations of Hospitalized Patients with COVID-19 in Wuhan, China: A Retrospective Case Series Study. SSRN Electron J. 2020
31. Bender Del Busto JE. CIENCIAS BIOMÉDICAS Artículo de revisión Enfermedad cerebrovascular y COVID-19. Revistaccuba.Sld.Cu [Internet]. Available from: <http://www.revistaccuba.sld.cu/index.php/revacc/article/view/802/832>
32. David P, Shoenfeld Y. The Smell in COVID-19 Infection: Diagnostic Opportunities. Isr Med Assoc J. 2020 Jul; 7(22):335-337. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32692492/>

33. Zheng Y-Y, et al. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol* [Internet]. 5 de marzo de 2020 [citado 16 de marzo de 2020]; 1-2. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41569-020-0360-5>
34. Liu K, et al. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province. *Chin Med J (Engl)*. 2020; 133(9):1025–31.
35. Yang W, et al. Clinical characteristics and imaging manifestations of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19): A multi-center study in Wenzhou city. Elsevier.2020;(January)
36. López-Ponce de León JD, et al. COVID-19 coronavirus: More than just a lung disease: what it is and what we know about the link with the cardiovascular system. *Rev Colomb Cardiol* [Internet]. 2020; 27(3):142–52. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.rccar.2020.04.006>
37. Guo T, et al. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) *JAMA Cardiol*. 2020).
38. Wang D, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 7 de febrero de 2020
39. Parra Izquierdo V, et al. Síntomas gastrointestinales en la enfermedad por COVID-19 y sus implicaciones en enfermedad inflamatoria intestinal. *Revista Colombia Gastroenterología*. 2020; 35(Supl. 1):45–55.
40. Cheung KS, et al. Gastrointestinal Manifestations of SARS-CoV-2 Infection and Virus Load in Fecal Samples From a Hong Kong Cohort: Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology*. 2020; 159(1):81–95
41. Cholanckeril G, et al. High Prevalence of Concurrent Gastrointestinal Manifestations in Patients With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2: Early Experience From California. *Gastroenterology* [Internet]. 2020; 159(2):775–7. Available from: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.04.008>
42. Sanz Segura P, et al. Involvement of the digestive system in covid-19. A review. *Gastroenterol Hepatol*. 2020

43. Ronco C, Reis T, Husain-Syed F. Management of acute kidney injury in patients with COVID-19. *Lancet Respir Med* [Internet]. 2020; 8(7):738–42. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30229-0](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30229-0)
44. Cheng Y, et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Elsevier* [Internet]. 2020; 21(1):1–9. Available from: doi: [10.1016/j.kint.2020.03.005](https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.03.005)
45. Zaccaria Scalinci S, Trovato Battagliola E. Conjunctivitis can be the only presenting sign and symptom of COVID-19. *ELSEVIER*. 2020;1-3.
46. Almaguer MG. Ophthalmological manifestations of COVID-19. *Revista Cubana de Oftalmología*. 2020; 33(2):1–9
47. Wu P, et al. Characteristics of Ocular Findings of Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Hubei Province, China. *JAMA Ophthalmol*. 2020; 138(5):575–8.
48. Bostanci Ceran B, Ozates S. Ocular manifestations of coronavirus disease 2019. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2020; 258(9):1959–63.
49. Rahimi H, Tehranchinia Z. A Comprehensive Review of Cutaneous Manifestations Associated with COVID-19. *Biomed Res Int*. 2020; 2020(Table 1)
50. Young S, Fernandez A.P. Skin manifestations of COVID-19. *COVID -19 CURBSIDE CONSULT*. 2020;1-4.
51. Recalcati S. Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2020; 34(5):e212–3
52. Iba T, et al. Coagulopathy of Coronavirus Disease 2019. *Crit Care Med*. 2020; 1358–64.
53. Jayarangaiah A, et al. COVID-19-Associated Coagulopathy: An Exacerbated Immunothrombosis Response. *Clin Appl Thromb*. 2020; 26
54. Lameijer JRC, et al. Severe arterial thromboembolism in patients with Covid- 19. *Elsevier* 2020;(January
55. Davoodi L, et al. COVID-19 Presented With Deep Vein Thrombosis: An Unusual Presenting. *J Investig Med High Impact Case Reports*. 2020; 8

56. Kindt TJ, Goldsby RA, Osborne BA. Inmunología de Kuby 6ta Edición. México DF: Mc Graw-Hill, 2007
57. Sáenz Herrera C. Porras Madrigal O. Revista Médica del Hospital Nacional de Niños. Print version ISSN 1017-8546
58. Soy M, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: a review inspired by the COVID-19 pandemic. Rheumatol Int [Internet]. 2020;(0123456789). Available from: <https://doi.org/10.1007/s00296-020-04636-y>
59. Otsuka R. Seino K. Síndrome de activación de macrófagos y COVID-19. Publicado en línea el 6 de agosto del 2020. Doi: 10.1186 / s41232-020-00131-w PMCID: PMC7406680 PMID: 32834892
60. Elorduy MJR. Síndrome de activación macrofágica en la enfermedad reumática. : 95–8. Disponible en: <https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/15-macrofagica.pdf>.
61. Lachmann G et al. Biomarcadores de diagnóstico para la linfohistiocitosis hemofagocítica del adulto en pacientes críticos (HEMICU): un protocolo de estudio observacional prospectivo. BMJ Open . 2019; 9 (10): e032695. Publicado en línea el 30 de octubre de 2019.
62. Ye w, et al. Dynamic Changes of D dimer and neutrophil. Lymphocyte count ratio as Prognostic biomarkers in covid-19. Respir Res. 2020, 21(1):169. Published 2020 jul 3. Doi: 10.1186/s12931-020-01428-7 <https://respiratory-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12931-020-01428-7>
63. Hou H, et al. Using IL-2R/lymphocytes for predicting the clinical progression of patients with COVID-19. Clin Exp Immunol. 2020; 201(1):76–84. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/cei.13450>
64. Qilin Li, et al. Eosinopenia and elevated C-reactive protein facilitate triage of COVID-19 patients in fever clinic: A retrospective case-control study. Fuente: EClinicalMedicine DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100375>
65. Callejón G, et al. Contribuciones Analíticas Para El Estudio De Pacientes Con Infección Covid-19. Soc Andaliza Análisis Clínicos y Med Lab. 2020;(5):1–29. Disponible en: https://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&url=https://www.sanac.org/images/site/noticiasHome/2020_Callejon_y_cols_Contribuciones_analiticas.pdf&ved=2ahUKE

[wiDjcWqpefrAhV1JrkGHTkCAzsQFjAAegQIAxAB&usg=AOvVaw2EtZKjOUbO1mgTuVOECXxe&cshid=1600040097998](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3267810/)

66. Cavezzi A, et al. COVID-19: hemoglobin, iron, and hypoxia beyond inflammation. A narrative review. Clin Pract. 2020; 10(2). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7267810/>

67. Guzik TJ, et al. COVID-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options. Cardiovasc Res. 2020; 116(10):1666–87. Disponible en: <https://academic.oup.com/cardiovasres/article/doi/10.1093/cvr/cvaa106/5826160>

68. Shi H, et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Lancet Infect Dis [Internet]. 2020; 20(4):425–34. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30086-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30086-4)

69. Plesner LL, et al. Billeddiagnostiske fund ved. 2020; 1–9. Disponible en: https://drive.google.com/file/d/1zEMYARgNh3aa-6x3oCaNnpQRRVwYI-3T/view?usp=drive_web

70. Revel MP, et al. COVID-19 patients and the radiology department – advice from the European Society of Radiology (ESR) and the European Society of Thoracic Imaging (ESTI). Eur Radiol. 2020; 30(9):4903–9.

71. Tung-Chen Y, et al. Time course of lung changes on thoracic ultrasound of mild COVID-19 patients. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2020;(xx):5–7. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0213005X20301993?via%3Dihub>

72. Fraile Gutiérrez V, et al. Ultrasound in the management of the critically ill patient with SARS-CoV-2 infection (COVID-19): narrative review [published online ahead of print, 2020 May 4]. Ecografía en el manejo del paciente crítico. Disponible en: <https://www.medintensiva.org/es-linkresolver-ecografia-el-manejo-del-paciente-S0210569120301558>

73. Antunez-Montes OY, et al. Rationale for the Routine Application of Lung Ultrasound in the Management of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Patients in Middle- to Low-Income Countries [published online ahead of print, 2020 Jun 5]. Ultrasound Med Biol. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7274635/>

74. La necesidad de clarificar la efectividad de las pruebas diagnósticas para covid -19 y

ordenar su adquisición y utilización en el SNS, 2020.OMC Organización Médica Colegial.4/5/2020. [Covid-19Especialidades sites.google.com](https://www.newmedicaleconomics.es/en-portada/la-necesidad-de-clarificar-la-efectividad-de-las-pruebas-diagnosticas-para-covid-19-y-ordenar-su-adquisicion-y-utilizacion-en-el-sns/)

<https://www.newmedicaleconomics.es/en-portada/la-necesidad-de-clarificar-la-efectividad-de-las-pruebas-diagnosticas-para-covid-19-y-ordenar-su-adquisicion-y-utilizacion-en-el-sns/>

75. Interpretación de las pruebas diagnósticas frente a Sars-cov 2, 2020.SEIMC Colaboración Sociedad española de enfermedades infecciosas.24/04/2020. Disponible en: <https://www.mschs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/INTERPRETACION DE LAS PRUEBAS.pdf>.

76. Tahamtan A, Ardebili A. Real-time RT-PCR in COVID-19 detection: issues affecting the results. *Expert Rev Mol Diagn* [Internet]. 2020; 20(5):453–4. Available from: <https://doi.org/10.1080/14737159.2020.1757437>

77. Mawaddah A, et al. Upper respiratory tract sampling in COVID-19. *Malays J Pathol*. 2020; 42(1):23–35.

78. Kantor, I. N., & Ritacco, V. (2020). Sobre los testeos poblacionales para detectar anticuerpos anti-SARS-CoV-2 [About population tests to detect anti-SARS-CoV-2 antibodies]. *Medicina*, 80 Suppl 3, 87–88.

79. Deeks, J. J., et al. COVID-19 Diagnostic Test Accuracy Group (2020) <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013652>

80. Sethuraman N, et al. Interpretación de las pruebas de diagnóstico para el SARS-CoV-2. *JAMA*. 2020; 323 (22): 2249–2251. Doi: 10.1001 / jama.2020.8259.<https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2765837>

81. Rozman C. Cardellach López F. *Medicina Interna*. XVIII Edición. Barcelona, España: Elsevier, 2016.

82. Zhou F, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Bin Cao Lancet* 2020; 395: 1054–62 Published Online March 9, 2020 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)

83. Du Y, et al. Clinical Features of 85 Fatal Cases of COVID-19 from Wuhan: A Retrospective Observational Study. *AJRCCM Articles in Press*. Published April 03, 2020 as 10.1164/rccm.202003-0543OC Copyright © 2020 by the American Thoracic Society

84. Chen T, et al. Clinical course and mortality risk factors of hospitalized adult patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *BMJ* 2020 vol: 368 *BMJ*. 2020; 368: m1091. Publicado en línea el 26 de marzo de 2020. Doi: 10.1136 / bmj.m1091 PMCID: PMC 7190011 PMID: 32217556 Pubmed.

85. Velez M, et al. Síntesis Rápida. Factores clínicos pronósticos de enfermedad grave y mortalidad en pacientes con COVID-19. Universidad de Antioquia https://es.cochrane.org/sites/es.cochrane.org/files/public/uploads/COVID-19/udea-uned_sintesisrapida_covid-19_pronostico_22abril2020.pdf

86. Petrakis D, et al. Obesity - a risk factor for increased COVID-19 prevalence, severity and lethality (Review). *Mol Med Rep*. 2020; 22(1):9-19. doi:10.3892/mmr.2020.11127

87. Mueller AL, et al. Why does COVID-19 disproportionately affect older people? *Aging (Albany NY)*. 2020; 12(10):9959-9981. doi:10.18632/aging.10334

ANEXOS

Figura 1. Internalización del SARS-CoV-2

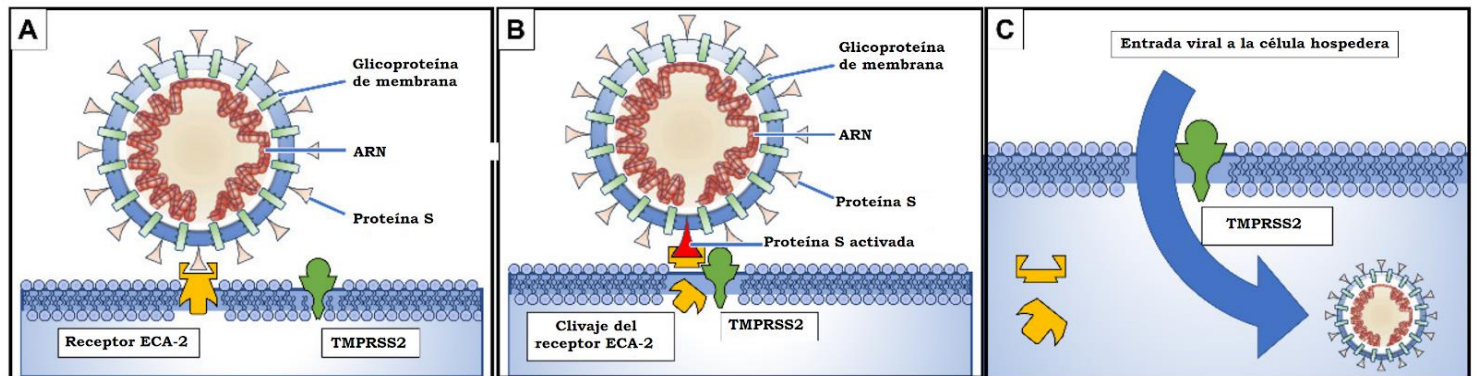


Figura 1 Adaptada de Rabi FA et al.⁽¹¹⁾

Figura 2. Representación de la etiopatogenia de la tormenta de citoquinas y sus respectivos patrones amplificadores que determinan un estado de hipercoagulabilidad sanguínea.

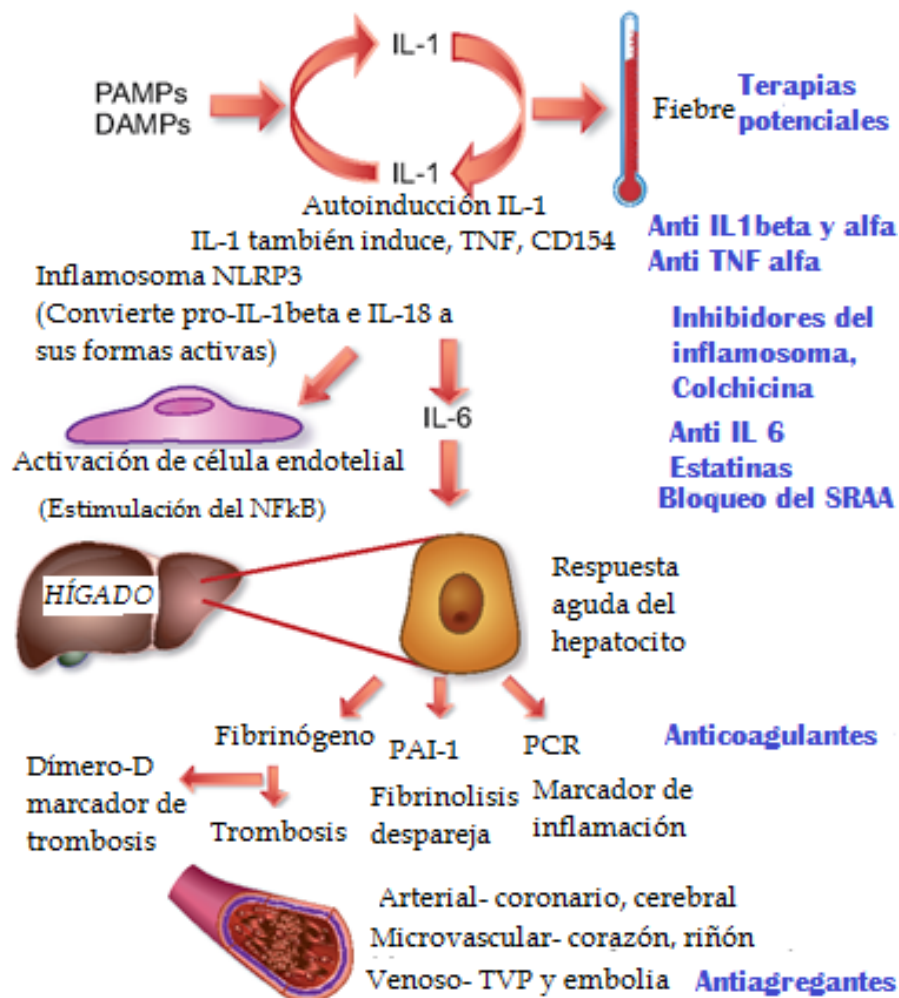


Figura 2 Recuperado de Libby P, Lüscher T.⁽¹⁹⁾

Figura 3. Evolución de COVID-19 y sus tres vías de ataque.

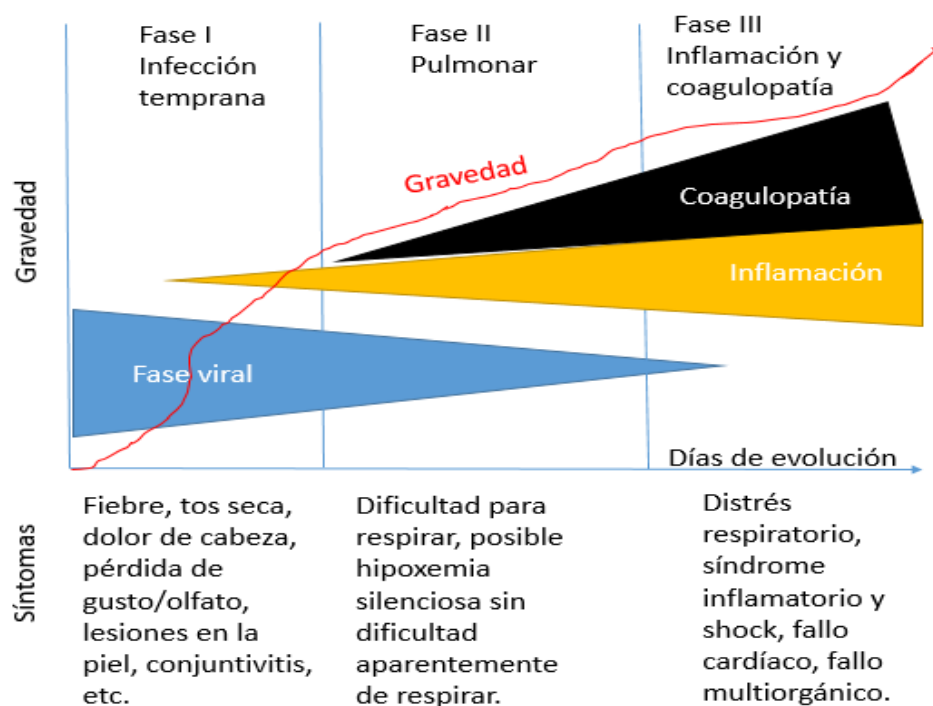


Figura 3 Adaptado de Mendez J.⁽²³⁾

Tabla 1. Síntomas y signos generales y atípicos.

Síntomas/ signos	Chen N, et al (n=99) ²⁵	Wainer P, et al (n=26) ²⁶	Guan W, et al (n=1099) ²⁷	Casas Rojo JM, et al (n=6422) ²⁸	Berenguer J, et al (n=4035) ²⁹
Fiebre	83%	92,3%	43,10%	86,2%	40,09%
Tos	82%	69,2%	67,8%	76,5%	71,80%
Disnea	31%	11,5%	18,7%	57,6%	49,10%
Mialgias	11%	19,2%	14,9%	-	24,9%

Confusión	9%	-	-	-	-
Cefaleas	8%	-	13,6%	-	11,4%
Odinofagia	5%	26,9%	13,9%	-	30,08%
Rinorrea	4%	-	-	-	-
Dolor torácico	2%	-	-	-	-
Diarrea	2%	7,7%	3,8%	22,5%	12%
Náuseas/vómitos	1%	-	5%	-	12,4%
Expectoración	-	3,8%	33,7%	-	24,10%
Astenia	-	34,6%	38,1%	47,5%	64%
Escalofríos	-	-	11,5%	-	-
Anorexia	-	-	-	22,4%	-
Anosmia	-	-	-	6,3%	1,80%

Más de un síntoma	89%	-	-	-	-
Fiebre, tos y disnea simultánea	15%	-	-	-	-

Tabla 1 Adaptado de Chen N, et al; Wainer P, et al; Guan W, et al; Casas Rojo JM, et al; Berenguer J, et al. ^(25;26;27;28;29).

Tabla 2. Síntomas y signos neurológicos.

Síntomas/ signos	Mao L, et al (n=214)³⁰	Bender Del Busto JE (n=221)³¹
Manifestaciones neurológicas	36%	5,8%
Cefalea	13,01%	-
Mareo	16,8%	-
Anosmia/hiposmia	5,10%	-
Ageusia	5,6%	-
Ataxia	0,5%	-

Neuralgia	2,3%	-
Alteración de la conciencia	7,5%	-
Convulsiones	0,5%	-
ACV	2,8%	5,5%
Epilepsia	0,5%	-
Trombosis venosa cerebral	-	0,5%
Miopatía	10,7%	-

Tabla 2 Adaptado de Mao L, et al; Bender Del Busto JE.^(30;31).

Tabla 3. Síntomas y signos cardiovasculares.

Síntomas/ Signos	Liu K, et al (n=137)³⁴	Yang W , et al (n=149)³⁵	Guo T, et al (n=187)³⁷	Wang D ,et al (n=138)³⁸
Palpitaciones	7%	-	-	-
Dolor torácico	-	3,36%	-	-
Dolor opresivo	-	10,74%	-	-

Daño miocárdico	-	-	27,8%	-
Taquicardia ventricular/fibrilación	-	-	5,9%	-
Arritmia	-	-	-	16,7%
Síndrome Coronario Agudo	-	-	-	7,2%
Shock	-	-	-	8,7%

Tabla 3 Adaptado de Liu K, et al; Yang W, et al; Guo T, et al; Wang D, et al.^(34;35;37;38).

Tabla 4. Síntomas y signos gastrointestinales.

Síntomas/Signos	China (n=1099)³⁹	Wuhan-China (n=140)³⁹	Hong Kong (n=4243)⁴⁰	California (n=116)⁴¹
Manifestaciones gastrointestinales	-	-	17,6%	31,9%
Diarrea	3,8%	12,9%	12,5%	12,2%
Vómitos/Náuseas	5%	-	10,2%	12%
Vómitos	-	5%	-	-

Náuseas	-	17,3%	-	-
Anorexia	-	-	26,8%	22,3%
Dolor abdominal	-	-	9,2%	-

Tabla 4 Adaptado de Parra Izquierdo B, et al; Cheung KS, et al; Cholankeril G, et al. ^(39;40;41).

Tabla 5. Síntomas y signos renales.

Síntomas/signos	Cheng & col (n=701)
Proteinuria	43,9%
Hematuria	26,7%
IRA internados	5,10%

Tabla 5 Adaptado de Cheng & col. ⁽⁴⁴⁾

Tabla 6. Síntomas y signos oftalmológicos.

Síntomas/Signos	Bostanci C & col. (n=93)⁴⁸	Wu P, et al (n=38)⁴⁷
Manifestaciones oculares	21,5%	31,6%
Epiescleritis	2,2%	-

Conjuntivitis folicular	8,6%	-
Hiperemia conjuntival	21,5%	7,9%
Fotofobia	16,1%	-
Epifora	9,7%	18,4%
Quemosis conjuntival	3,2%	21%
Secreciones	6,5%	18,4%
Prurito ocular	15,7%	-
Sensación de quemazón	8,4%	-
Ojo arenoso	6%	-
Visión borroso	4,8%	-

Tabla 6 Adaptado de Bostanci C & col y Wu P et al. ^(47;48).

Imagen 1. En la imagen se puede observar lesiones presentadas en un hombre de 69 años con una infección severa por el SARS-CoV-2: **A** rash morbiliforme. **B** púrpura acral. **C** placa cutánea

púrpura con necrosis y con bordes con livido. **D** Biopsia de abdomen que muestra queratinocitos muertos en la epidermis, lo que es sugestivo de exantema viral.

Imagen 1 Extraída de Young S, Fernández AP.⁽⁵⁰⁾



Tabla.7 Síntomas y signos dermatológicos.

Síntomas/signos	Recalcati S, et al (n=88) ⁵¹	Rahimi H , et al. (n=451) ⁴⁹
Manifestaciones cutáneas	20,5%	-
Erupciones urticariales	3,4%	18,6%
Erupciones maculopapulares	16%	44%
Erupciones vesiculares	1,14%	13,5%
Livedo reticularis	-	5,1%

Sabañones	-	18%
Petequias	-	0,4%

Tabla 7 Adaptado de Recalcati S et al y Rahimi H et al. ^(49;51)

Tabla 8. Manifestaciones Clínicas y Alteraciones de Laboratorio

Manifestaciones Clínicas	Alteraciones de Laboratorio
Fiebre aguda incesante	Leucopenia
Somnolencia	Trombocitopenia
Afectación grave del estado general	Anemia
Hepatoesplenomegalia	Elevación de las transaminasas
Linfadenopatías	Aumento de la Bilirrubina
Exantema en ciertos pacientes	Incremento de triglicéridos y colesterol
Síndrome hemorragíparo: melenas; sangrado de encías; púrpura	Coagulopatía: incremento del TP, TPP y PDF
Falla multiorgánica	Lactato deshidrogenasa aumentada

	Hiperamonemia
	Hiperferritinemia

Tabla 8 Adaptado de Sáenz Herrera C y Porras Madrigal O; Soy M et al; Otsukay R; y Elorduy MJR. (57;58;59;60)

Tabla 9. Criterios de diagnóstico HLH-2004

Criterios de diagnóstico HLH-2004. Se deben cumplir al menos cinco.
Ferritina $\geq 500 \mu\text{g} / \text{L}$.
Fiebre ($\geq 38,5^\circ \text{C}$).
Esplenomegalia.
Citopenias en ≥ 2 líneas (hemoglobina $< 90 \text{ g} / \text{L}$, plaquetas $< 100 \times 10^9 / \text{L}$, neutrófilos $< 1,0 \times 10^9 / \text{L}$).
Hipertrigliceridemia y / o hipofibrinogenemia (triglicéridos en ayunas $\geq 2,65 \text{ g} / \text{L}$, fibrinógeno $< 1,5 \text{ g} / \text{L}$).
Hemofagocitosis en médula ósea o bazo o ganglios linfáticos.

● Actividad de células asesinas naturales baja o ausente.
● CD25 soluble (receptor de interleucina-2 soluble) ≥ 2400 U / mL

Tabla 9 Adaptado de Lachmann G.⁽⁶¹⁾

Imagen 2. Tomografía computada

*Imagen 2 el corte (A) corresponde al día 3 de inicio de los síntomas observándose consolidaciones pleurales y subpleurales bilaterales multifocales. El corte (B) corresponde al día 7 donde las lesiones aumentan en extensión y la densidad cambia haciéndose heterogéneas con engrosamiento del haz bronco vascular interno. El corte (c) que corresponde al día 11, se observan opacidades previas disipadas en opacidades en vidrio esmerilado. El último corte (D) del día 18 se observan las resoluciones de las lesiones.*⁶⁸

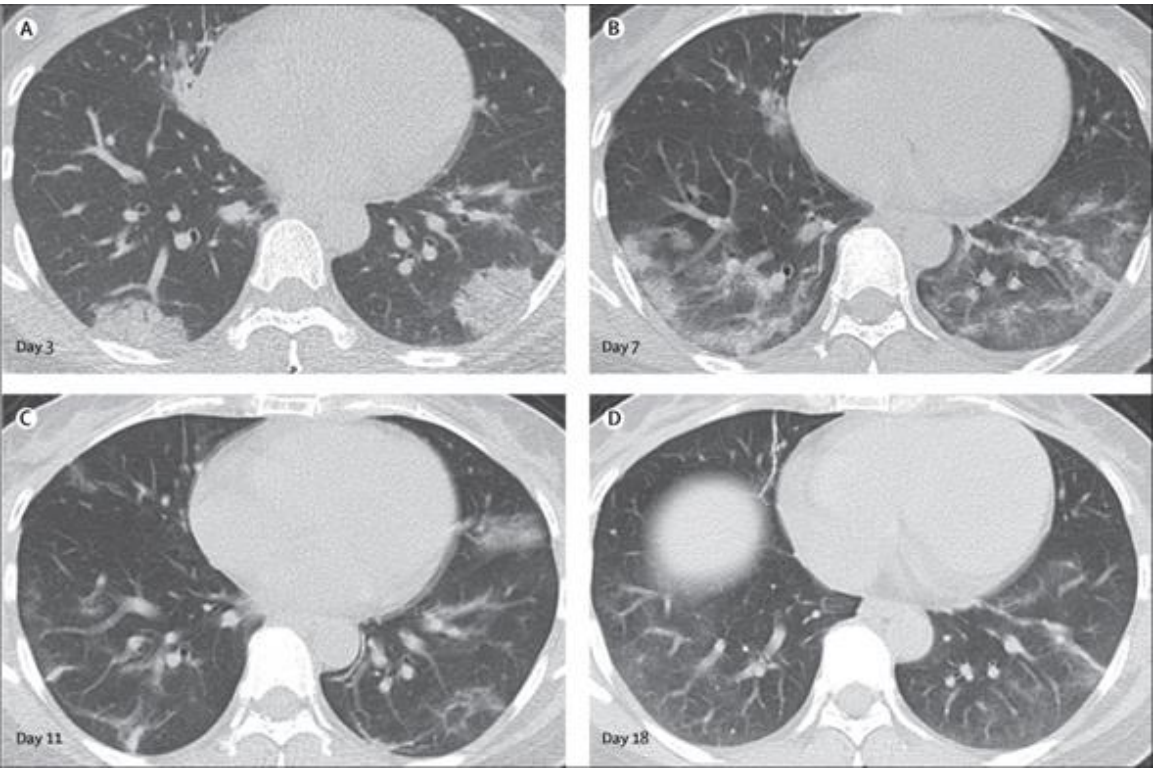


Imagen 2 recuperada de Shi H et al.⁽⁶⁸⁾

Imagen 3. Tomografía computada

Imagen 3: tomografía computada, el corte (A) que corresponde al día 5 de iniciados los síntomas, se observan opacidades irregulares en vidrio esmerilado bilaterales. En el corte (B) correspondiente al día 15 se observan en ambos pulmones imágenes en vidrio deslustrado en forma de media luna, así como también se observan opacidades reticulares posteriores y consolidaciones su pleurales. En el corte (C) que corresponde al día 20 se observa la expansión de las lesiones así como el agrandamiento y aumento de densidades de las consolidaciones pulmonares, en las flechas se observan derrames pleurales.⁶⁸

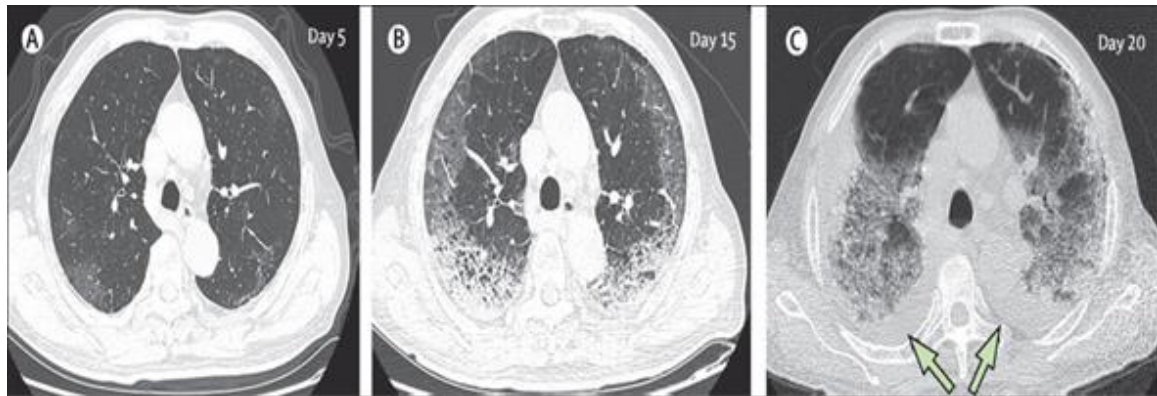


Imagen 3. Recuperada de artículo Shi H et al.⁽⁶⁸⁾

Imagen 4. Ecografía

En la imagen 4 se observa un patrón de líneas A y B. En la imagen 5 se observan líneas b aisladas, confluyentes y consolidación subpleural. En la imagen 6 que se observa derrame pleural y líneas B. ⁷¹

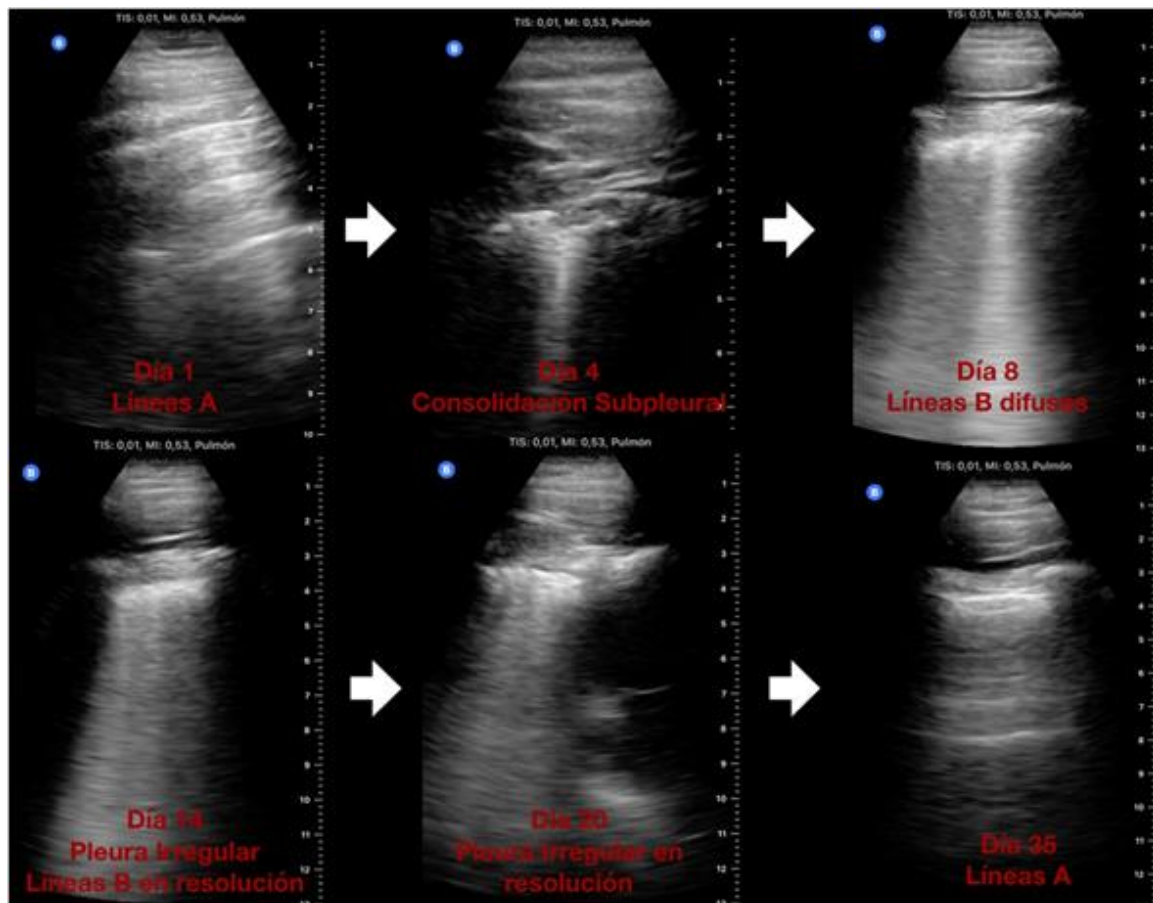


Imagen 4. Recuperada del artículo Tung-Chen Y et al. ⁽⁷¹⁾

Imagen 5 Ecografía

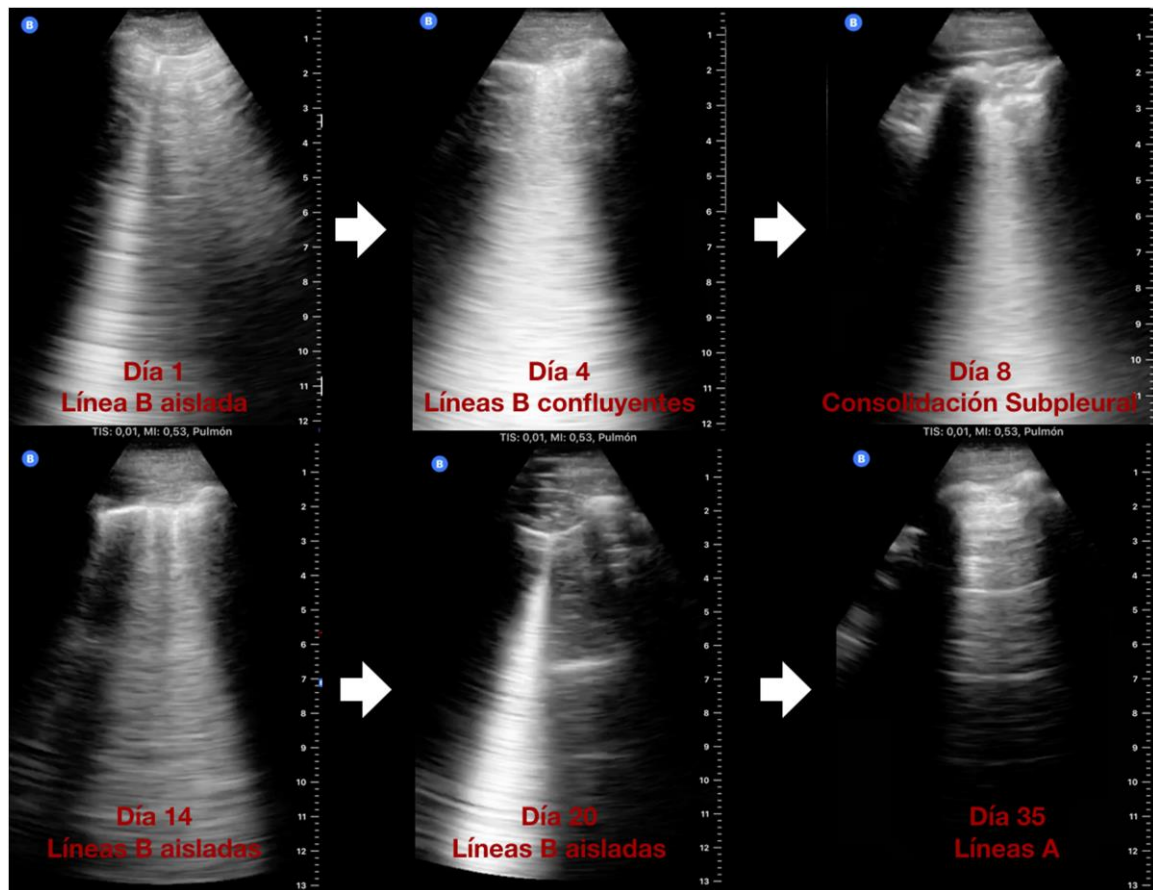


Imagen 5 recuperada de Tung-Chen Y et al.⁽⁷¹⁾

Imagen 6 Ecografía

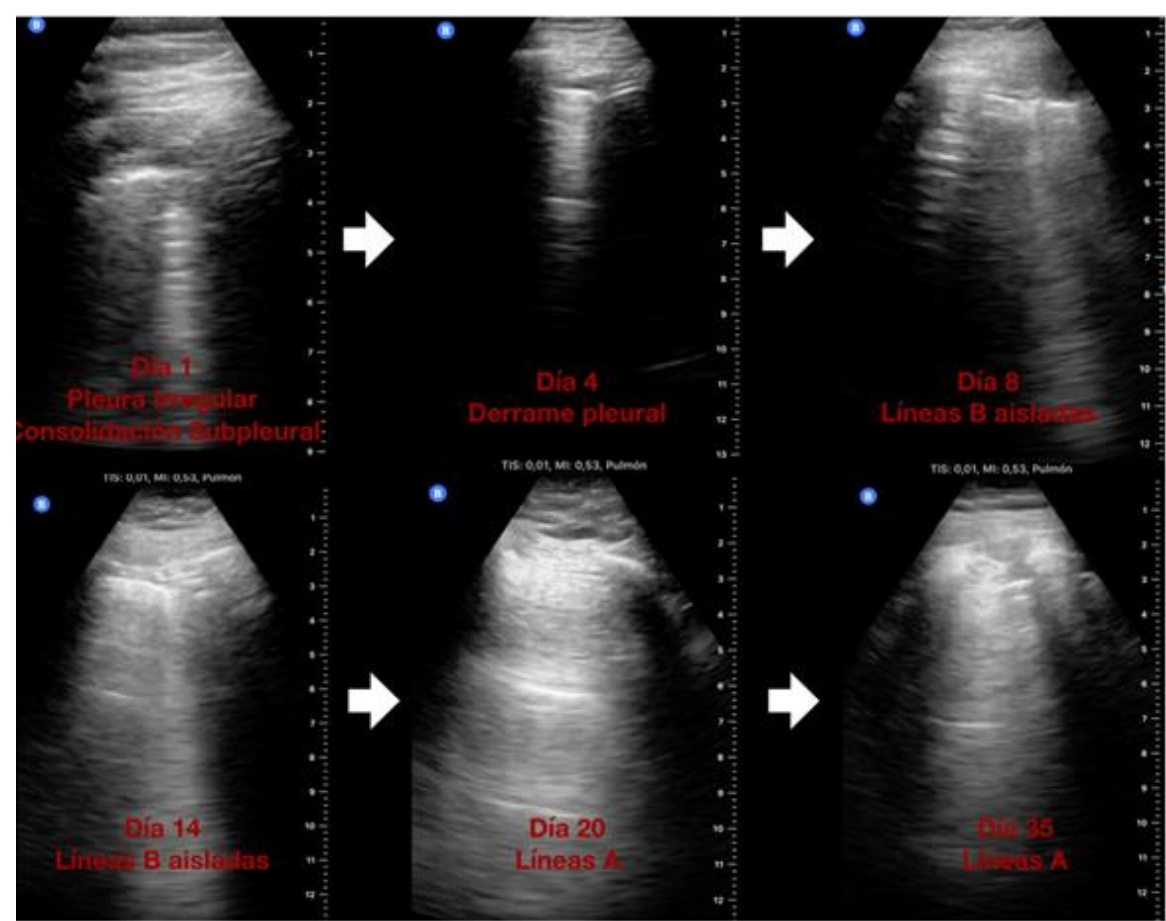


Imagen 6 Recuperada de Tung-Chen Y et al.⁽⁷¹⁾

Tabla 10: Resumen general de interpretación

PCR	Ag	IgM	IgG	Interpretación
+	-	-	-	Fase presintomática

+	+/-	+/-	+/-	Fase inicial (aprox. 1-7 días)
+/-	-	+	+/-	2ª Fase (8-14 días)
+/-	-	++	++	3ª Fase > 15 días
-	-	+/-	++	Infección pasada (inmune)

Tabla 10 recuperado de Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas.⁽⁷⁵⁾

Figura 4 Interpretación de pruebas diagnósticas

Figura 4: se observa la interpretación de las dos pruebas diagnósticas utilizadas para la detección de covid 19, como son RT-PCR y anticuerpos IgG e IgM según su evolución en el tiempo de duración de la enfermedad.⁸⁰

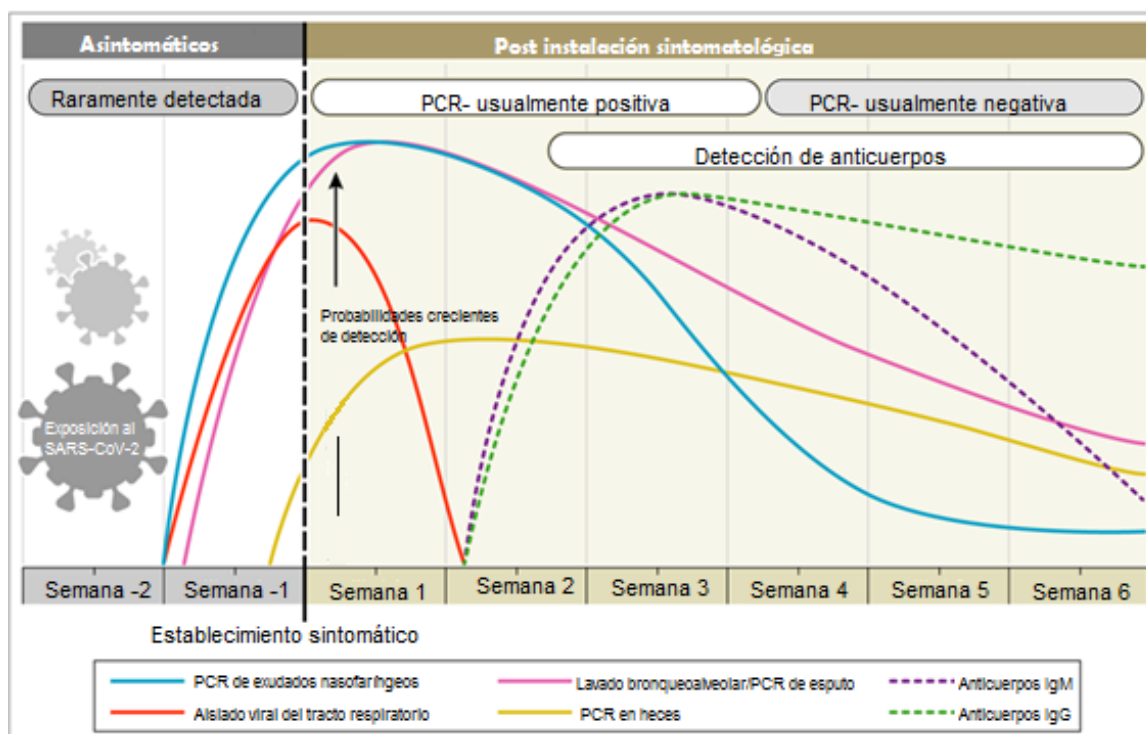


Figura 4 recuperada de Sethuraman N et al.⁽⁸⁰⁾