

Instituto Salvadoreño del Seguro Social
División de Regulación, Normalización y Vigilancia
Departamento de Normalización



Guía cuadro clínico del COVID 19 en adultos, embarazadas y niños

Octubre 2021

Autoridades

Autoridades que oficializan este documento:



Dra. Mónica Guadalupe Ayala Guerrero.

Directora General del Instituto Salvadoreño del Seguro Social.



Dr. Carlos Mauricio Rubio Barraza

Subdirector de Salud



Dr. José Adán Martínez Alvarenga

Jefe División Regulación, Normalización y Vigilancia



Dra. Silvia Guadalupe Mendoza de Ayala

Jefa Departamento de Normalización



Coordinación general

Dra. Silvia Guadalupe Mendoza de Ayala. Especialista en Medicina Interna y Epidemiología. Jefe de Departamento de Normalización del Instituto Salvadoreño del Seguro Social, El Salvador.

Equipo Coordinador de Guías de Práctica Clínica

Dra. Carmen María Salazar. Especialista en Salud Pública, posgrado en Salud Ocupacional y Salud Internacional. Departamento de Normalización del Instituto Salvadoreño del Seguro Social, El Salvador. Metodóloga.

Dr. Guillermo Alfredo García López. Especialista en Epidemiología y Salud Pública. Departamento de Normalización del Instituto Salvadoreño del Seguro Social, El Salvador. Metodólogo.

Lic. Moisés Nahún Díaz Amaya. Especialista en Estadística. Departamento de Normalización del Instituto Salvadoreño del Seguro Social, El Salvador. Metodólogo.

Dr. Roberto Arturo Quijada Cartagena. Especialista en Economía de la Salud y Fármaco-epidemiología. Departamento de Normalización del Instituto Salvadoreño del Seguro Social, El Salvador. Metodólogo.

Dr. Luis Roberto Cerón Alas. Especialista en Medicina Interna, VIH y en Evaluación de Tecnología Sanitaria. Departamento de Normalización del Instituto Salvadoreño del Seguro Social, El Salvador. Metodólogo.



Contenido

Introducción.....	1
Justificación.....	1
Objetivo	1
Definiciones.....	2
Definiciones de caso de acuerdo con la OMS.....	4
Caso sospechoso de Infección por SARS-Cov-2	4
Caso probable de infección por SARS-CoV-2	5
Caso confirmado de infección por SARS-CoV-2	5
Características clínicas del COVID 19 en adultos	6
Comparación de síntomas en pacientes adultos hospitalizados y no hospitalizados	6
Manifestaciones clínicas del COVID 19 en el embarazo(18)	13
Características clínicas del COVID 19 en recién nacidos.....	15
Parto	17
Factores de riesgo de la evolución de enfermedad mortal por COVID 19	18
Factores de riesgo de gravedad	18
Manifestaciones clínicas del COVID 19 en niños	24
Manifestaciones gastrointestinales de COVID 19 y Síndrome Inflamatorio Multisistémico en niños (MIS-C)	25
Anexos	28
Bibliografía	29



Introducción

A partir del 2 de septiembre de 2021, más de 218 millones de personas en todo el mundo han sido diagnosticadas con COVID-19, según el panel de la OMS (1). La pandemia se ha cobrado hasta ahora más de 4,3 millones de vidas (1). La vacunación está teniendo un impacto sustancial en el número de casos y hospitalizaciones en varios países de altos ingresos, pero las limitaciones en el acceso mundial a las vacunas significan que muchas poblaciones siguen siendo vulnerables (1,2) aunado a la negativa de muchos de no aplicarse la vacuna por motivos culturales o por la desinformación que circula. Incluso en individuos vacunados, persisten las incertidumbres sobre la duración de la protección y la eficacia de las vacunas actuales contra las variantes emergentes del SARS-CoV-2.

Por todo lo anterior, sigue siendo necesario mantenerse actualizado sobre COVID-19. La pandemia de COVID-19, y la explosión tanto de la investigación como de la desinformación, ha puesto de relieve la necesidad de volver, accesible y actualizar regularmente la información para poner los hallazgos emergentes en contexto y proporcionar recomendaciones claras para la práctica clínica (3).

Este documento recoge de manera sistematizada información confiable sobre el comportamiento de la enfermedad y resume los aspectos clave que los clínicos deben tener en cuenta para evaluar a sus pacientes en el contexto de la actual pandemia.

Para la identificación de los estudios incluidos se realizó una búsqueda sistemática en PubMed y Embase, para más detalle ver estrategia de búsqueda en Anexos.

Justificación

EL conocimiento del COVID 19 (SARScov – 2), se encuentra en constante evolución por lo que son diferentes y nuevas las características de la enfermedad que continuamente son descritas por el personal de salud y publicadas científicamente a través de las investigaciones realizadas. Mantener al personal de salud actualizado sobre dicha evolución es muy importante para facilitar el diagnóstico y abordaje oportuno de los casos y a la vez evitar la mayor propagación de la enfermedad ayudando con ello a la reducción de casos y muertes. Nos encontramos frente a una nueva ola de casos que cada día produce más muertes y satura nuestros centros de atención, estar preparados adecuadamente para diagnosticar dichos casos es una urgente necesidad.

Objetivo

Brindar al personal de salud del ISSS información clínica actualizada para fortalecer la identificación de casos COVID 19 mediante el conocimiento de la evolución de la enfermedad y sus diversas presentaciones en la población adulta, embarazadas y niños.



Definiciones

COVID 19: nombre de la enfermedad causada por el virus SARS-CoV-2, según lo acordado por la Organización Mundial de la Salud, la Organización Mundial de Sanidad Animal y la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura.

SARS-CoV-2: Coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo. El nombre formal del coronavirus que causa COVID-19, según lo determinado por el Comité Internacional de Taxonomía de Virus. Anteriormente, este coronavirus se conocía comúnmente como 'nuevo coronavirus 2019 (2019-nCoV)'.

La enfermedad COVID 19.

El SARS-CoV-2 es el agente infeccioso que causa COVID-19. El SARS-CoV-2 es un nuevo coronavirus que se identificó por primera vez en humanos en Wuhan, China, en diciembre de 2019. El SARS-CoV-2 comparte el 80% de la identidad de la secuencia con el SARS-CoV-1 (4,5). Los coronavirus son una gran familia de virus, algunos causan enfermedades en las personas y otros que circulan entre los animales, incluidos camellos, gatos y murciélagos. Los coronavirus humanos causan enfermedades leves en los seres humanos, como los coronavirus que causan el resfriado común. En raras ocasiones, los coronavirus animales pueden evolucionar e infectar a las personas y luego propagarse entre las personas. Las mutaciones que permiten la transmisión de persona a persona han dado lugar a brotes de enfermedades respiratorias agudas graves debidas al MERS-CoV y al SARS-CoV.

Reservorio

Estudio mundial convocado por la OMS sobre los orígenes del SARS-CoV-2: parte de China, sugiere que los murciélagos y los pangolines pueden ser el reservorio del SARS-CoV-2. Si bien los coronavirus más altamente relacionados con el SARS-CoV-2 se encuentran en murciélagos y pangolines, no son lo suficientemente similares como para confirmarse definitivamente como reservorio. Se requieren más investigaciones para confirmar el origen del SARS-CoV-2 (6).

Cómo se propaga el COVID-19

El COVID-19 se propaga cuando una persona infectada exhala gotitas y partículas respiratorias muy pequeñas que contienen el virus. Estas gotitas y partículas respiratorias pueden ser inhaladas por otras personas o depositarse sobre sus ojos, nariz o boca. En algunas circunstancias, pueden contaminar las superficies que tocan. Quienes están a menos de 6 pies de distancia de una persona infectada tienen mayor probabilidad de infectarse (7).



Hay tres formas principales en las que se propaga el COVID-19:

- Al inhalar estando cerca de una persona infectada que exhala pequeñas gotitas y partículas respiratorias que contienen el virus.
- Al hacer que estas pequeñas gotitas y partículas respiratorias que contienen el virus se depositen sobre los ojos, nariz o boca, especialmente a través de salpicaduras y aspersiones como las generadas al toser o estornudar.
- Al tocarse los ojos, la nariz o la boca con las manos contaminadas con el virus.

Transmisión de aerosoles

Hay un gradiente de gotas grandes a aerosoles más pequeños, lo que puede contribuir a la transmisión del SARS-CoV-2 en ciertas situaciones. Estos incluyen a los procedimientos de generación de aerosoles en entornos clínicos, en el contexto de ciertos comportamientos, como cantar y gritar (8) y en ciertas condiciones ambientales. Estos comportamientos y condiciones pueden aumentar la fuerza y el rango de propagación de partículas grandes y pequeñas. Cuando un ambiente interior tiene una baja tasa de intercambio de aire (es decir, menos movimiento del aire exterior que reemplaza el aire en el interior), las partículas pequeñas que normalmente se dispersan rápidamente pueden permanecer suspendidas o recircular durante períodos más largos. Las partículas pueden ser movidas por el flujo de aire natural, ventiladores o acondicionadores de aire. En estas situaciones, el flujo de aire puede desempeñar un papel en la transmisión.

Variante delta

La variante delta provoca más infecciones y se propaga más rápido que las primeras formas del virus del COVID-19. Podría provocar enfermedades más graves que las cepas anteriores en las personas no vacunadas.

- Las vacunas siguen reduciendo el riesgo de las personas de infectarse por el virus que causa el COVID-19, incluida esta variante.
- Las vacunas siguen siendo altamente efectivas para prevenir la hospitalización y la muerte, incluso contra esta variante.
- Al parecer, las personas totalmente vacunadas que se infectan por esta variante son infecciosas por menos tiempo.
- Es necesario estar vacunado y usar mascarilla en espacios públicos cerrados para reducir la propagación de esta variante.

Transmisión indirecta

Las gotitas y secreciones respiratorias expulsadas por una persona infecciosa pueden contaminar superficies y objetos (9). La transmisión indirecta a través del contacto con superficies y objetos contaminados puede ser posible, pero no presenta el mismo grado de riesgo que el contacto cercano directo.



Definiciones de caso de acuerdo con la OMS

Caso sospechoso de Infección por SARS-Cov-2

A) Una persona que cumple con los criterios clínicos Y epidemiológicos siguientes:

Criterios clínicos:

1. Aparición aguda de fiebre Y tos; O
2. Inicio agudo de **CUALQUIERA TRES O MÁS** de los siguientes signos o síntomas: Fiebre, tos, debilidad/fatiga general¹, dolor de cabeza, mialgia, dolor de garganta, coriza, disnea, anorexia/náuseas/vómitos¹, diarrea, estado mental alterado.

Y

Criterios epidemiológicos:

1. Residir o trabajar en un **área con alto riesgo de transmisión del virus**: entornos residenciales cerrados, entornos humanitarios como campamentos y campamentos para personas desplazadas; en cualquier momento dentro de los 14 días anteriores al inicio de los síntomas; o
2. Residir o viajar a un **área con transmisión comunitaria** en cualquier momento dentro de los 14 días anteriores al inicio de los síntomas; o
3. Trabajar en **cualquier entorno de atención médica**, incluso dentro de los centros de salud o dentro de la comunidad; en cualquier momento dentro de los 14 días anteriores al inicio de los síntomas.

B) Paciente con enfermedad respiratoria aguda grave (IRAG):

Infección respiratoria aguda con antecedentes de fiebre o fiebre medida de 38 C° ; y tos; con inicio en los últimos 10 días; y requiere hospitalización.

C) Persona asintomática que no cumple los criterios epidemiológicos con un **antígeno positivo del SARS-CoV-2-RDT²** (RDT: Rapid Diagnostic Test, Prueba de Diagnóstico Rápido, por sus siglas en inglés).

¹ Los signos separados con barra diagonal (/) deben contarse como un signo.

² Se requiere NAAT para la confirmación, Prueba de Amplificación de Ácido Nucleico (NAAT, por sus siglas en inglés) positiva. Los NAAT pueden utilizar muchos métodos diferentes para amplificar los ácidos nucleicos y detectar el virus, que incluyen, entre otros: Reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR)



Caso probable de infección por SARS-CoV-2

- A. Un paciente que cumple con **los criterios clínicos** anteriores **Y** es un contacto de un probable **O caso confirmado** o vinculado a un cluster³ de **COVID-19**
- B. Un **caso sospechoso con imágenes torácicas** que muestran hallazgos sugestivos de la enfermedad COVID-19 ⁴
- C. Una persona con inicio reciente de **anosmia** (pérdida del olfato) o **ageusia** (pérdida del gusto) en ausencia de cualquier otra causa identificada.
- D. Muerte, no explicada de otra manera, en un adulto con dificultad respiratoria anterior a la muerte **Y** fue un contacto de un caso probable o confirmado o vinculado a un cluster de COVID-19 ³

Caso confirmado de infección por SARS-CoV-2

- A. Una persona con una Prueba de Amplificación de Ácido Nucleico (NAAT, por sus siglas en inglés) positiva. Los NAAT pueden utilizar muchos métodos diferentes para amplificar los ácidos nucleicos y detectar el virus, que incluyen, entre otros: Reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (**RT-PCR**)
- B.
- C. Una persona con un antígeno positivo del SARS-CoV-2-RDT **Y** que cumple con la definición de caso probable o criterios sospechosos **A O B**
- D. Una persona asintomática con un antígeno-RDT positivo del SARS-CoV-2 que es un contacto de un caso probable o confirmado

³ Grupo de individuos sintomáticos vinculados por tiempo, ubicación geográfica y exposiciones comunes, que contienen al menos un caso confirmado por NAAT o al menos dos personas epidemiológicamente vinculadas, sintomáticas (que cumplen con los criterios clínicos de la definición de caso sospechoso A o B) con Ag-RDT positivas (pruebas de diagnóstico rápido de antígeno basadas en la especificidad del 97% de la prueba y la probabilidad deseada de >99.9% de que al menos un resultado positivo sea un verdadero positivo)

⁴ Los hallazgos típicos de imágenes de tórax que sugieren COVID-19 incluyen los siguientes:

- Radiografía de tórax: opacidades nebulosas, a menudo redondeadas en morfología, con distribución pulmonar periférica y baja
- TC de tórax: múltiples opacidades bilaterales de vidrio esmerado, a menudo redondeadas en morfología, con distribución pulmonar periférica y baja
- Ultrasonido pulmonar: líneas pleurales engrosadas, líneas B (multifocales, discretas o confluentes), patrones de consolidaciones con o sin broncograma aéreo.



Características clínicas del COVID 19 en adultos

Un metaanálisis que incluyó 67 publicaciones con 8302 pacientes (10) mostró que, entre los adultos, la proporción combinada de pacientes hipertensos y diabéticos fue del 18% y el 7%. Tos (53% [0.46-0.61]), anosmia (38% [0.19-0.58]), pérdida / distorsión del gusto (31% [0.17-0.45]) y obstrucción nasal (26% [0.12-0.39]) fueron los síntomas más comunes de oído, nariz y garganta (ENT). La fiebre (69% [0.62-0.76]) y la fatiga (31% [0.26-0.37]) fueron los síntomas generalizados más frecuentes. La proteína C reactiva (PCR) y la velocidad de sedimentación globular (VSG) aumentaron en 56% (0.41-0.71) y 49% (0.21-0.77), respectivamente. La linfopenia (41% [0.30-0.53]) y la leucopenia (22% [0.16-0.29]) fueron más frecuentes que la linfocitosis (33% [0.02-0.64]) y la leucocitosis (12% [0.09-0.16]). Fiebre (69% vs. 44%), tos (53% vs. 33%) y disnea (20% vs. 4%) fueron más frecuentes en adultos en comparación con la población pediátrica. La diarrea fue más común entre los casos pediátricos (12%) versus (9%). La estimación combinada de muertes fue del 4%.

Comparación de síntomas en pacientes adultos hospitalizados y no hospitalizados

La mayoría de los síntomas generales como fiebre (75% vs. 51%), fatiga (35% vs. 18%), náuseas / vómitos (8% vs. 4%), disnea (22% vs. 16%) y la diarrea (10% frente a 6%) son comunes entre los pacientes hospitalizados en comparación con los pacientes no hospitalizados. Los síntomas otorrinolaringológicos como tos (56% frente a 41%) y anosmia (47% frente a 16%) también son más comunes entre ellos. Por tanto, se podría postular que estos síntomas pueden predecir una enfermedad grave. Por otra parte, la obstrucción nasal (14% frente a 37%), dolor de garganta (17% frente a 21%) y dolor de cabeza (14% frente a 25%) fueron más comunes en pacientes no hospitalizados, lo que sugiere una enfermedad menos grave. Como era de esperar, las comorbilidades como la HTA (21% frente a 13%), la diabetes (8% frente a 4%) y el SDRA (3% frente a 0%) son más prevalentes en pacientes hospitalizados, ya que es probable que tengan una enfermedad grave.

Fiebre (69% frente a 44%) y tos (53% frente a 33%) fueron los síntomas más comunes informados entre los casos de adultos y niños. Sin embargo, una menor proporción de pacientes pediátricos presentaba estos síntomas en comparación con los adultos. La diarrea fue más común entre los casos pediátricos (12% versus 9%) en adultos.

Tabla 1. Prevalencia combinada de síntomas e investigaciones de laboratorio en la población adulta (10).

Síntomas	Hospitalizado		No hospitalizado		Combinado		General	
	Prevalencia agrupada	Número de estudios *	Prevalencia agrupada	Número de estudios *	Prevalencia agrupada	Número de estudios *	Prevalencia agrupada	Número de estudios *
Síntomas otorrinolaringológicos								
Tos	0,56 (0,47; 0,66)	26	0,41 (0,27–0,56)	10	0,56 (0,44; 0,68)	15	0,53 (0,46; 0,61)	51
	Evaluación objetiva		Evaluación subjetiva 0.31					
Anosmia	0,42 (0,14; 0,70)	7	(0,20; 0,42)	5			0,38 (0,19; 0,58)	12
Gusto	0,21 (0,10; 0,32)	5	0,41 (0,04; 0,78)	4	0,36 (0,29; 0,43)	2	0,31 (0,17; 0,45)	11
Obstrucción nasal	0,14 (0,06; 0,22)	7	0,37 (0,05; 0,69)	4	0,14 (0,08; 0,22)	1	0,26 (0,12; 0,39)	12
Dolor de garganta	0,17 (0,12; 0,21)	16	0,21 (0,07; 0,36)	9	0,13 (0,08; 0,19)	10	0,18 (0,14; 0,22)	35
Vértigo	0,16 (0,10; 0,21)	5			0,13 (0,00; 0,53)	1	0,16 (0,11; 0,21)	6
Rinorrea	0,08 (0,04; 0,11)	8	0,19 (–0,02; 0,40)	5	0,13 (0,06; 0,20)	7	0,13 (0,08; 0,18)	20
Pérdida de la audición	0,01 (0,00; 0,05)	1			0,04 (0,00; 0,07)	2	0,03 (–0,01; 0,07)	3
Síntomas generales								
Fiebre	0,75 (0,67; 0,83)	25	0,51 (0,32; 0,70)	10	0,70 (0,57; 0,82)	16	0,69 (0,62; 0,76)	51
Fatiga	0,35 (0,26; 0,44)	22	0,18 (0,09; 0,27)	9	0,35 (0,25; 0,45)	12	0,31 (0,26; 0,37)	43
Disnea	0,22 (0,15; 0,29)	16	0,16 (–0,00; 0,32)	6	0,19 (0,12; 0,26)	11	0,20 (0,15; 0,25)	33
Dolor de cabeza	0,14 (0,10; 0,18)	15	0,25 (–0,17; 0,68)	8	0,15 (0,09; 0,21)	10	0,19 (–0,02; 0,40)	33
Náuseas y vómitos	0,08 (0,05; 0,11)	10	0,04 (0,01; 0,07)	4	0,15 (0,07; 0,23)	7	0,08 (0,06; 0,11)	21
Diarrea	0,10 (0,06; 0,14)	14	0,06 (0,01; 0,11)	6	0,09 (0,06; 0,13)	15	0,09 (0,07; 0,11)	35
Comorbilidades								
HTN	0,21 (0,15; 0,26)	15	0,13 (0,01; 0,26)	3	0,15 (0,10; 0,21)	11	0,18 (0,14; 0,22)	29
Diabetes	0,08 (0,05; 0,10)	13	0,04 (0,01; 0,07)	3	0,07 (0,04; 0,10)	10	0,07 (0,05; 0,08)	26
SDRA	0,03 (0,01; 0,06)	5			0,03 (0,01; 0,06)	1	0,03 (0,01; 0,06)	6
Investigaciones de laboratorio								
CRP	0,64 (0,49; 0,79)	17	0,44 (0,32; 0,56)	6	0,46 (0,10; 0,81)	6	0,56 (0,41; 0,71)	27
ESR	0,58 (0,38; 0,79)	4			0,37 (–0,11; 0,85)	3	0,49 (0,21; 0,77)	7
Linfopenia	0,48 (0,31; 0,66)	12	0,36 (0,28; 0,44)	1	0,32 (0,20; 0,43)	7	0,41 (0,30; 0,53)	20
Linfocitosis	0,27 (0,14; 0,40)	2			0,32 (–0,10; 0,74)	3	0,33 (0,02; 0,64)	5
DIMER	0,14 (0,04; 0,24)	12	0,15 (0,09; 0,20)	2	0,14 (0,04; 0,24)	4	0,25 (0,18; 0,32)	18
LFT	0,31 (–0,13; 0,75)	6	0,29 (0,22; 0,36)	2	0,05 (0,03; 0,08)	5	0,22 (–0,03; 0,48)	13
Leucopenia	0,23 (0,13; 0,34)	11	0,22 (0,17; 0,27)	2	0,21 (0,11; 0,32)	9	0,22 (0,16; 0,29)	22
RFT	0,31 (–0,13; 0,75)	6	0,29 (0,22; 0,36)	2	0,05 (0,03; 0,08)	6	0,22 (–0,03; 0,48)	14
Leucocitosis	0,20 (0,12; 0,28)	11	0,02 (0,00; 0,03)	2	0,09 (0,04; 0,15)	7	0,12 (0,09; 0,16)	20
Hallazgos de TC							0,77 (0,58; 0,92)	32

*Para unos pocos síntomas, solo un estudio cumplió con los criterios requeridos y, por lo tanto, no fue posible la prevalencia combinada de esos síntomas. CT = tomografía computarizada; CRP = proteína C reactiva; VSG = velocidad de sedimentación globular; LFT = prueba de función hepática; RFT = prueba de función renal.

Tomado de: **A Meta-Analysis of 67 Studies with Presenting Symptoms and Laboratory Tests of COVID-19 Patients.** [Manish Mair Mch,Hitesh Singhavi MDS,Ameya Pai MDS,Jinesh Singhavi DNB,Prachi Gandhi MD,Peter Conboy FRCS,Andrew Baker FRCS,Sudip Das FRCS](https://doi.org/10.1002/lary.29207), First published: 17 October 2020. <https://doi.org/10.1002/lary.29207>



Otro metaanálisis en el que se incluyó 14 estudios (11), indicó que la prevalencia combinada de trastornos del SNC o trastornos mentales asociados fue del 50,68% con un IC del 95% (6,68-93,88). Los síntomas de mayor prevalencia fueron hiposmia / anosmia / disfunción olfativa (número de estudio: 10) con 36.20% (14.99-60.51). Sólo un estudio informó entumecimiento / parestesia y disfonía.

Tabla 2. Prevalencia agrupada estimada e IC 95% síntomas psiquiátricos y psicológicos en pacientes con COVID 19.

Síntomas	PAE%	IC 95%	Número de estudios	Heterogeneidad
Desórdenes mentales	50.68	(6.85-93.88)	3	I ² = 98.21%; Tau ² = 0.72; p <0.001
Confusión	12.27	(10.57-20.62)	2	I ² = 0%; Tau ² < 0.001; p :0.346
Depresión	3.52	(2.62-4.54)	2	I ² = 91.7%; Tau ² = 0.057; p :0.001
Ansiedad	13.92	(9.44-19.08)	2	I ² = 79.7%; Tau ² = 0.038; p : 0.026
Fatiga/ Debilidad	29.8	(17.13-44.18)	6	I ² = 88.90%; Tau ² = 0.11; p <0.001
Trastorno del sueño/somnolencia	42.57	(35.83-49.46)	2	I ² = 0.01%; Tau ² < 0.11; p :0.321
Delirio	10.34	(8.21-12.69)	2	I ² = 49.1%; Tau ² = 0.006; p :0.161
ECV/TSN	12.19	(0.59-33.35)	5	I ² = 98.38%; Tau ² = 0.320; p <0.001
Dolor de cabeza/mareos	28.77	(9.93-52.39)	9	I ² = 98.89%; Tau ² = 0.52; p <0.001
Disfonía	12.39	(10.75-14.22)	1	I ² =0%; Tau ² = -; p : -
Hiposmia/Anosmia/DO	36.2	(14.99-60.51)	10	I ² = 98.71%; Tau ² = 0.57; p <0.001
Disgeusia/ ageusia	35.2	(15.84-57.32)	7	I ² = 97.84%; Tau ² = 0.32; p <0.001
Disfunción auditiva	1.59	(0.28-3.68)	2	I ² = 0.01%; Tau ² < 0.001; p < 0.965
Entumecimiento/parestesia	5.83	(2.17-12.25)	1	I ² = 0%; Tau ² = -; p = -

Tomado de: COVID-19 associated central nervous system manifestations, mental and neurological symptoms: a systematic review and meta-analysis <https://doi.org/10.1515/revneuro-2020-0108>.

PAE: Prevalencia Agrupada Estimada, ECV: Enfermedad cerebrovascular, TSN: Trastornos del Sistema Nervioso, DO: Disfunción olfatoria, IC: Intervalo de confianza

La prevalencia combinada de entumecimiento / parestesia y disfonía fue del 5,83% (2.17-12.25) y del 2.39% (10.75-14.22). La prevalencia combinada de depresión y ansiedad fue 3.52% (2.62-4.54) y 13.92% (9.44-19.08). La hiposmia, anosmia o disfunción olfativa fue el síntoma más frecuente. Otros síntomas fueron dolor de cabeza o mareos, disgeusia o ageusia, disfonía y fatiga. Depresión, ansiedad, y confusión fueron menos frecuentes.

Diferentes virus respiratorios tienen características neurotrópicas y pueden afectar el sistema nervioso, dar lugar a resultados neuropatológicos, en los grupos de alto riesgo (12). El MERS-CoV y el SARS-CoV pueden causar síntomas del SNC.

También se han observado las manifestaciones neurológicas en los pacientes infectados por SARS-CoV-2 (12). HCoV-OC43 también es un coronavirus que puede invadir el SNC (13). Las convulsiones y la encefalitis son síntomas comunes en los virus revisados, excepto HCoV-OC43. La confusión de la encefalitis, fatiga, dolor de cabeza, ataxia, mareos, anosmia y el síndrome de Guillain-Barré son síntomas mentales de COVID-19 que son comunes en los virus anteriores.

Una de las complicaciones frecuentes del paciente COVID-19 con trastornos neurológicos fueron los problemas cerebrovasculares entre los cuales el accidente cerebrovascular isquémico agudo fue el más frecuente. Una complicación neurológica



rara causada por la tormenta de citoquinas y el daño a la barrera hematoencefálica es la encefalopatía necrotizante aguda (ENA), asociada más comúnmente con la gripe, pero el SARS-CoV-2 también se ha asociado con esta afección (14,15). El síndrome de Guillain-Barré (SGB) es otra complicación del SARS-CoV-2 (16,17).

La linfocitosis hemofagocítica (HLH) es un trastorno potencialmente mortal que se caracteriza por la activación descontrolada de células T citotóxicas, células asesinas naturales (NK) y macrófagos, lo que da como resultado la hipersecreción de citocinas y daño orgánico mediado por el sistema inmunitario. La presentación clínica incluye; fiebre, esplenomegalia, coagulopatía, disfunción hepática, citopenias, hipertrigliceridemia, hiperferritemia, hemofagocitosis, disfunción neurológica y disminución de la actividad de las células NK(18). Clásicamente se subdivide en HLH primaria (trastorno familiar o linfoproliferativo) y secundaria (adquirida), que afecta a niños y adultos, respectivamente. A menudo se observa en neoplasias hematológicas malignas, inmunosupresión o infecciones críticas, pero también se ha descrito en pacientes con SARS-CoV-2 (19).

Muchos medicamentos utilizados para tratar pacientes con COVID-19, como antivirales (por ejemplo, remdesivir, ribavirina, lopinavir/ritonavir, favipiravir), agentes biológicos (tocilizumab) y antipalúdicos (hidroxicloroquina, cloroquina). Remdesivir es un inhibidor análogo de nucleótidos de las ARN polimerasas y se desconocen los efectos neurológicos y las interacciones medicamentosas del mismo (20). La ribavirina es un inhibidor de la replicación del virus ARN y del ADN y el interferón alfa tiene secuelas neuropáticas y neuropsiquiátricas (21,22). La cloroquina y la hidroxicloroquina se correlacionan con efectos secundarios neuropsiquiátricos, ataxia y convulsiones. La metilprednisolona tiene un mecanismo de reducción de la inflamación y se correlaciona con el delirio (23). La ribavirina también se usa para el SARS-CoV en pacientes con convulsiones, anosmia, mialgia y GTC (24–26). Uso de inmunoglobulina intravenosa (IVIg), metilprednisolona, ribavirina, suero convaleciente y heparina de bajo peso molecular (HBPM) para el tratamiento de la pérdida de conciencia en pacientes con SARS-CoV (27).

Un metaanálisis que comparó los síntomas clínicos, los hallazgos de laboratorio, los signos radiográficos y los resultados de COVID - 19 y la influenza para identificar características únicas. Se incluyeron 75,164 casos de COVID - 19 (157 estudios), 113,818 pacientes con influenza tipo A (251 estudios) y 9266 pacientes con influenza tipo B (47 estudios). La secreción nasal, la disnea, el dolor de garganta y la rinorrea fueron síntomas menos frecuentes en los casos de COVID-19 (14%, 15%, 11,5% y 9,5%, respectivamente) en comparación con la influenza tipo A (70%, 45,5%, 49% y 44,5%), respectivamente) y tipo B (74%, 33%, 38% y 49%, respectivamente). La mayoría de los pacientes con COVID-19 tenían radiología torácica anormal (84%, $p < 0,001$) en comparación con la influenza tipo A (57%, $p < 0,001$) y B (33%, $p < 0,001$). El período de incubación en COVID - 19 (6,4 días estimados) fue más largo que el de la influenza tipo A (3,4 días). Asimismo, la duración de la hospitalización en los pacientes con COVID -



19 (14 días) fue más larga que la influenza tipo A (6,5 días) y la influenza tipo B (6,7 días). La tasa de letalidad de pacientes hospitalizados en COVID - 19 (6,5%, $p < 0,001$), influenza tipo A (6%, $p < 0,001$) e influenza tipo B fue del 3% ($p < 0,001$). Los resultados mostraron que COVID - 19 y la influenza tenían muchas diferencias en las manifestaciones clínicas y los hallazgos radiográficos. Debido a la falta de medicamentos o vacunas eficaces para COVID-19, la detección oportuna de esta infección viral y la distinción de la influenza son muy importantes (28).



Tabla 3. Cuadro comparativo de la presentación clínica de COVID 19, Influenza A e Influenza B.

	COVID - 19 (total de 157 estudios, 75164 pacientes)					Influenza tipo A (total 251 estudios, 113,818 pacientes)					Influenza tipo B (total 47 estudios, 9266 pacientes)				
	Presentación clínica * (IC 95%)	Número de estudios incluidos	Número de pacientes incluidos	I ² **	p -valor **	Presentación clínica * (IC 95%)	Número de estudios incluidos	Número de pacientes incluidos	I ² **	p -valor **	Presentación clínica * (IC 95%)	Número de estudios incluidos	Número de pacientes incluidos	I ² **	p -valor **
Años de edad	49.7 (media) (43-54)	123	24,360	99	<0.001	36.5 (26-48)	164	64,602	99	<0.001	38.5 (32-42)	27	4179	99	<0.001
Sexo masculino)	51 (50-52.2)	144	71,778	72.5	<0.001	54 (53-54.5)	212	98,403	81	<0.001	52 (48-55.5)	28	4513	77	<0.001
Fiebre	76 (72.5-79)	113	15,537	94	<0.001	87.5 (85-90)	171	61,212	97	<0.001	89.5 (83-93)	31	8388	97	<0.001
Tos	54 (50-58)	114	15,162	93	<0.001	83.5 (81-85)	164	59,840	96	<0.001	79 (75-84)	26	7735	94	<0.001
Fatiga	27 (23-31.5)	82	12,645	94	<0.001	60 (59-61)	40	13,637	96	<0.001	21 (18-24)	6	750	86	<0.001
Producción de esputo	21 (18-24)	42	4506	81	<0.001	34 (33.5-35)	56	22,107	96	<0.001	26 (23-27)	6	4546	97	<0.001
Mialgia	20 (16-24)	41	5077	87	<0.001	32 (27-36)	90	39,018	98	<0.001	22.5 (11-40)	15	6397	98	<0.001
Disnea	15 (12-19)	51	7761	93	<0.001	45.5 (41-50)	105	34,079	98	<0.001	33 (23.5-45)	9	973	90	<0.001
Enfriar	14 (9-21)	18	2577	91	<0.001	34 (28-40)	36	25,479	98	<0.001	25.5 (12-26)	7	4706	98	<0.001
Dolor de garganta	11.5 (9-14)	46	7737	82	<0.001	49 (48-51)	116	47,041	96	<0.001	38 (36-39)	20	6475	95	<0.001
Dolor de cabeza	10.5 (9-12)	59	9311	75	<0.001	28 (18-30)	96	36.58	99	<0.001	13.4 (8.5-20)	14	3643	95	<0.001
Dolor de pecho	10.5 (8-13.5)	41	6759	91	<0.001	9 (7-12)	41	16,670	95	<0.001	11 (6-20)	7	1245	89	<0.001
Diarrea	8.5 (6.6-11)	78	11,421	91	<0.001	12 (10-14)	112	27,360	94	<0.001	9 (5.5-15)	16	3942	96	<0.001
Rinorrea	9.3 (6-14)	16	879	60	0.001	44.5 (39-49.5)	70	29,166	98	<0.001	49 (42-56)	17	2190	89	<0.001
Náuseas y vómitos	6 (4-8)	36	5063	86	<0.001	20 (17-22.5)	107	28,728	96	<0.001	20 (16-26)	18	3872	91	<0.001
Nariz que moquea	14 (7.3-25)	14	1758	91	<0.001	70 (71-72)	19	12,814	97	<0.001	74 (72-75)	4	3618	96	<0.001
Neumonía	N / A	N / A	N / A	N / A	N / A	28 (24-34)	94	43,192	98	<0.001	14.5 (10-20)	23	4571	93	<0.001
Crup	N / A	N / A	N / A	N / A	N / A	4 (2-5)	13	6712	84	<0.001	4 (2-4.5)	6	2120	0	0.4
Rinitis	N / A	N / A	N / A	N / A	N / A	47 (43-52)	16	6819	88	<0.001	32 (10-67)	3	1857	98	<0.001
Asma	N / A	N / A	N / A	N / A	N / A	12 (10-14)	89	61,655	96	<0.001	15 (7-29)	4	570	88	<0.001
Período de incubación (media) (día)	6,4 (5,8-7)	53	12,609	98	<0,001	3,4 (2,25-4,5)	8	784	97	<0,001	N / A	N / A	N / A	N / A	N / A
Duración de la hospitalización (media) (día)	14 (12-16)	32	3674	97	<0,001	6,5 (6-8)	82	23,510	98	<0,001	6,7 (5,3-8)	15	2227	97	<0,001
Mortalidad	6,2 (6-6,5)	64	56,269	97	<0,001	6 (5-6,5)	133	78,648	97	<0,001	3 (2-4)	13	2912	85	<0,001

Tomado de: [Comparison of influenza type A and B with COVID-19: A global systematic review and meta-analysis on clinical, laboratory and radiographic findings](#)

Ali Pormohammad, Saied Ghorbani, Alireza Khatami, Mohammad Hossein Razizadeh, Ehsan Alborzi, Mohammad Zarei, Juan-Pablo Idrovo, Raymond J. Turner
 Rev Med Virol. 2020 Oct 9 : e2179. doi: 10.1002/rmv.2179. PMID: PMC7646051



Clasificación de la gravedad clínica del COVID 19

El COVID-19 se ha dividido inicialmente en cuatro tipos: casos leves, moderados, graves y críticos. Sin embargo, con el brote mundial de coronavirus, existe una evidencia creciente de que muchas infecciones de COVID-19 son asintomáticas, pero pueden transmitir el virus a otras personas. Las infecciones asintomáticas se refieren a la detección positiva de ácido nucleico del SARS-CoV-2 en muestras de pacientes mediante la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR), pero no presentan signos ni síntomas clínicos típicos, ni anomalías aparentes en las imágenes, incluido tomografía computarizada (TC) de pulmón. El reconocimiento temprano de una persona infectada y cortar la ruta de transmisión son puntos clave para controlar COVID-19. Sin embargo, la mayoría de las infecciones asintomáticas no buscan asistencia médica debido a la ausencia de signos clínicos obvios y la falta de conciencia sobre la prevención, lo que contribuye a la rápida propagación del COVID-19. Por tanto, es un gran reto prevenir y controlar este tipo específico de pacientes a nivel mundial (29).

Tabla 4. Características clínicas de las infecciones asintomáticas y otros tipos de COVID-19.

Clasificación	Características Clínicas	Prueba de RT-PCR para COVID-19
Asintomático	Sin síntomas clínicos y hallazgos de imagen de tórax.	Positivo
Leve	Síntomas clínicos leves, como fiebre, fatiga, tos, anorexia, malestar, dolor muscular, dolor de garganta, disnea, congestión nasal, dolor de cabeza. No hay hallazgos anormales en las imágenes de tórax.	Positivo
Moderado	Características clínicas leves o moderadas. Las imágenes de tórax mostraron una manifestación leve de neumonía.	Positivo
Grave	Síntomas de sospecha de infección respiratoria, más cualquiera de los siguientes: dificultad para respirar, RR \geq 30 respiraciones / min; En reposo, saturación de oxígeno \leq 93%; PaO ₂ / FiO ₂ \leq 300 mmHg (1 mmHg = 0,133 kPa). Las imágenes de tórax mostraron que las lesiones progresaron significativamente > 50% dentro de las 24 a 48 h, fue una enfermedad grave.	Positivo
Crítico	Progreso rápido de la enfermedad, más cualquiera de los siguientes: insuficiencia respiratoria y necesidad de ventilación mecánica; Choque; En combinación con la insuficiencia de otros órganos, se requiere un tratamiento de monitorización en la UCI.	Positivo

Tomado de: National Health Commission of People's Republic of China **Diagnostic and treatment plan of Coronavirus disease 2019** (7th ed.) (2020) tentative. http://www.nhc.gov.cn/yzyqj/s7653p/202003/46c9294_a7dfe4cef80dc7f5912eb1989.shtml

La predicción y evaluación tempranas de la gravedad de la enfermedad son extremadamente importantes para el pronóstico del paciente. Para los adultos, estos



incluyen los siguientes: reducción progresiva de los niveles de linfocitos en sangre periférica, aumento progresivo de los niveles de citocinas inflamatorias periféricas, como interleucina (IL) -6 y proteína C reactiva (PCR), aumento progresivo de los niveles de lactato. Estudios anteriores han informado que el 80% de los pacientes diagnosticados con COVID-19 experimentan síntomas de leves a moderados. Sin embargo, algunos pacientes pueden deteriorarse repentinamente y progresar rápidamente a un estado grave o crítico, lo que en consecuencia aumenta la tasa de mortalidad. El establecimiento de señales de alerta clínica permite la pronta identificación de estos pacientes para que su tratamiento y atención se pueda priorizar y entregar de manera oportuna para reducir la mortalidad. La implementación de estos indicadores puede ayudar a la detección temprana de la gravedad de la enfermedad sumado a una verificación clínica adicional (30).

Manifestaciones clínicas del COVID 19 en el embarazo(31)

Un “living” metaanálisis en el que se incluyó 192 estudios con 67 271 pacientes reportó que en comparación con las mujeres no embarazadas en edad reproductiva, las mujeres embarazadas y las recién embarazadas con covid-19 tenían menos probabilidades de presentar síntomas (razón de probabilidades 0,28; intervalo de confianza del 95%: 0,13 a 0,62; $I^2 = 42,9\%$) o informar síntomas de fiebre (0,49, 0,38 a 0,63; $I^2 = 40,8\%$), disnea (0,76, 0,67 a 0,85; $I^2 = 4,4\%$) y mialgia (0,53, 0,36 a 0,78; $I^2 = 59,4\%$). Las probabilidades de ingreso en una unidad de cuidados intensivos (odds ratio 2,13, 1,53 a 2,95; $I^2 = 71,2\%$), ventilación invasiva (2,59, 2,28 a 2,94; $I^2 = 0\%$) y necesidad de oxigenación por membrana extracorpórea (2,02, 1,22 a 3,34; $I^2 = 0\%$) fueron mayores en mujeres embarazadas y recién embarazadas que en mujeres en edad reproductiva no embarazadas. En general, 339 mujeres embarazadas (0,02%, 59 estudios, 41 664 mujeres) con COVID-19 confirmado murieron por cualquier causa. Mayor edad materna (odds ratio 1,83; 1,27 a 2,63; $I^2 = 43,4\%$), índice de masa corporal alto (2,37; 1,83 a 3,07; $I^2 = 0\%$), cualquier comorbilidad materna preexistente (1,81; 1,49 a 2,20; $I^2 = 0\%$), hipertensión crónica (2,0, 1,14 a 3,48; $I^2 = 0\%$), diabetes preexistente (2,12, 1,62 a 2,78; $I^2 = 0\%$) y preeclampsia (4,21, 1,27 a 14,0; $I^2 = 0\%$) se asociaron con covid-19 grave durante el embarazo (31).

De lo anterior se extrae que las mujeres embarazadas se consideran un grupo de alto riesgo de infección por coronavirus 2 (SARS-CoV-2), síndrome respiratorio agudo severo, y los posibles efectos adversos del virus en los resultados maternos y perinatales son motivo de preocupación.

En las poblaciones no embarazadas ingresadas hospitalariamente con la enfermedad por coronavirus 2019 (covid-19), los síntomas más comunes son fiebre, tos y disnea, reportados en más de dos tercios de las personas, aunque estos síntomas pueden estar ausentes en casi un tercio de los casos.

La edad avanzada, el índice de masa corporal alto y las comorbilidades preexistentes son factores de riesgo de covid-19 grave en la población general.



Las mujeres embarazadas y recientemente embarazadas con covid-19 diagnosticado en el hospital tienen menos probabilidades de tener o manifestar síntomas de fiebre, disnea y mialgia que las mujeres no embarazadas en edad reproductiva

Las mujeres embarazadas y las recién embarazadas tienen un mayor riesgo de ingresar en una unidad de cuidados intensivos, recibir ventilación invasiva y tratamiento de oxigenación por membrana extracorpórea, en comparación con las mujeres no embarazadas en edad reproductiva

Los factores de riesgo para el covid-19 severo en el embarazo incluyen el aumento de la edad materna, el índice de masa corporal alto, las comorbilidades preexistentes y los trastornos específicos del embarazo como la diabetes gestacional y la preeclampsia.

Las mujeres embarazadas con covid-19 tienen más probabilidades de experimentar un parto prematuro y sus recién nacidos tienen más probabilidades de ser ingresados en una unidad neonatal.

Tabla 5. Características demográficas, signos y síntomas y afecciones médicas subyacentes entre las mujeres sintomáticas en edad reproductiva con infección por SARS-CoV-2 confirmada en laboratorio (N = 409,462), *, † por estado de embarazo - Estados Unidos, del 22 de enero al 3 de octubre de 2020

Característica	No. (%) de mujeres sintomáticas		
	Embarazada (n = 23.434)	No embarazadas (n = 386.028)	Total (N = 409,462)
Grupo de edad, años			
15-24	6.463 (27,6)	133.032 (34,5)	139.495 (34,1)
25-34	12.951 (55,3)	131.835 (34,2)	144.786 (35,4)
35-44	4.020 (17,2)	121.161 (31,4)	125.181 (30,6)
Signos y síntomas			
Estado conocido de los signos y síntomas individuales ¶	10,404	174,198	184,602
Tos	5.230 (50,3)	89.422 (51,3)	94.652 (51,3)
Fiebre**	3.328 (32,0)	68.536 (39,3)	71.864 (38,9)
Dolores musculares	3.818 (36,7)	78.725 (45,2)	82.543 (44,7)
Escalofríos	2.537 (24,4)	50.836 (29,2)	53.373 (28,9)
Dolor de cabeza	4.447 (42,7)	95.713 (54,9)	100.160 (54,3)
Dificultad para respirar	2.692 (25,9)	43.234 (24,8)	45.926 (24,9)
Dolor de garganta	2.955 (28,4)	60.218 (34,6)	63.173 (34,2)
Diarrea	1.479 (14,2)	38.165 (21,9)	39.644 (21,5)
Náuseas o vómitos	2.052 (19,7)	28.999 (16,6)	31.051 (16,8)
Dolor abdominal	870 (8,4)	16.123 (9,3)	16.993 (9,2)
Nariz que moquea	1.328 (12,8)	22.750 (13,1)	24.078 (13,0)
Nueva pérdida del gusto u olfato ††	2.234 (21,5)	43.256 (24,8)	45.490 (24,6)
Fatiga	1.404 (13,5)	29.788 (17,1)	31.192 (16,9)
Sibilancias	172 (1,7)	3.743 (2,1)	3.915 (2,1)
Dolor de pecho	369 (3,5)	7.079 (4,1)	7.448 (4,0)
Condiciones médicas subyacentes			
Estado de condición médica subyacente conocida §§	7.795	160.065	167,860
Diabetes mellitus	427 (5,5)	6.119 (3,8)	6.546 (3,9)
Enfermedad cardiovascular	304 (3,9)	7.703 (4,8)	8,007 (4,8)
Enfermedad pulmonar crónica	506 (6,5)	9.185 (5,7)	9,691 (5,8)
Enfermedad renal crónica	18 (0,2)	680 (0,4)	698 (0,4)
Enfermedad crónica del hígado	17 (0,2)	350 (0,2)	367 (0,2)
Condición inmunodeprimida	124 (1,6)	2.496 (1,6)	2.620 (1,6)
Trastorno neurológico, trastorno del desarrollo			
neurológico o discapacidad intelectual	44 (0,6)	1.097 (0,7)	1.141 (0,7)
Desorden psiquiátrico	62 (0,8)	1.139 (0,7)	1.201 (0,7)
Desorden autoinmune	26 (0,3)	515 (0,3)	541 (0,3)



Característica	No. (%) de mujeres sintomáticas		
	Embarazada (n = 23.434)	No embarazadas (n = 386.028)	Total (N = 409,462)
Obesidad severa ¶¶	174 (2,2)	1.810 (1,1)	1.984 (1,2)

Abreviaturas: AI / AN = indio americano o nativo de Alaska; NHPI = Nativo de Hawái o de otras islas del Pacífico.

* Mujeres con estado de embarazo conocido, que representan el 52% de 783,072 casos totales entre mujeres sintomáticas de 15 a 44 años.

† Todas las comparaciones estadísticas fueron significativas en $\alpha < 0,01$, con la excepción de la comparación de la prevalencia de trastornos neurológicos entre mujeres embarazadas y no embarazadas ($p = 0,307$).

§ Faltaba la raza / etnia en 6.059 (26%) de las mujeres embarazadas sintomáticas y 97.796 (26%) de las mujeres sintomáticas no embarazadas.

¶ Se conocían datos sobre síntomas individuales de 10,404 (44%) de mujeres embarazadas y 174,198 (45%) de mujeres no embarazadas. Los síntomas individuales se consideraron conocidos si alguno de los siguientes síntomas se notó como presente o ausente en el Formulario de informe de caso de infección humana con el nuevo coronavirus 2019 de los CDC: fiebre (medida $> 100.4^{\circ} \text{F}$ [38°C] o subjetiva), tos, respiración, sibilancias, dificultad para respirar, escalofríos, escalofríos, mialgia, rinorrea, dolor de garganta, dolor de pecho, náuseas o vómitos, dolor abdominal, dolor de cabeza, fatiga, diarrea (tres o más deposiciones blandas en un período de 24 horas), olfato nuevo o trastorno del gusto u otro síntoma no especificado en el formulario.

** Los pacientes se incluyeron si tenían información para las variables de fiebre medida o subjetiva y se consideró que tenían fiebre si se indicó "sí" para cualquiera de las variables.

†† El nuevo trastorno olfativo y del gusto solo se ha incluido en el Formulario de informe de caso de infección humana con el nuevo coronavirus 2019 de los CDC desde el 5 de mayo de 2020. Por lo tanto, es posible que no se notifiquen los datos sobre este síntoma.

§§ El estado se clasificó como "conocido" si alguna de las siguientes afecciones se indicaba como presente o ausente en el Formulario de informe de caso de infección humana con el nuevo coronavirus 2019 de los CDC: diabetes mellitus, enfermedad cardiovascular (incluida la hipertensión), obesidad grave (índice de masa corporal) $\geq 40 \text{ kg} / \text{m}^2$, enfermedad renal crónica, enfermedad hepática crónica, enfermedad pulmonar crónica, condición inmunosupresora, condición autoinmune, condición neurológica (incluyendo deterioro del desarrollo neurológico, intelectual, físico, visual o auditivo), condición psicológica / psiquiátrica y otras condición médica subyacente no especificada de otra manera.

¶¶ Definido como índice de masa corporal $\geq 40 \text{ kg} / \text{m}^2$.

Tomado de: Zambrano LD, Ellington S, Strid P, et al. Update: Characteristics of Symptomatic Women of Reproductive Age with Laboratory-Confirmed SARS-CoV-2 Infection by Pregnancy Status - United States, January 22-October 3, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69(44):1641-1647. Published 2020 Nov 6. doi:10.15585/mmwr.mm6944e3

Características clínicas del COVID 19 en recién nacidos

La incidencia de COVID-19 concebida como un frotis nasofaríngeo positivo para el SRAS-CoV-2 en recién nacidos es aproximadamente del 1.5% y los síntomas neonatales, como dificultad respiratoria leve y trombocitopenia transitoria, parecen estar principalmente relacionados con la prematuridad tardía o cesáreas electivas debido a condiciones maternas graves, más que a la infección neonatal en sí. Aunque la transmisión horizontal parece predominar no solo en la edad adulta sino también en la infancia y la niñez, la transmisión vertical, que parece poco común pero aún posible.

Sobre este tema un metaanálisis en el que se incluyeron 16 estudios observacionales y 44 informes / series de casos para un total de 158 participantes individuales, la mayoría de ellos procedían de China (91,1%) reportó que la tasa de transmisión neonatal no difirió entre mujeres con y sin enfermedad grave (OR: 1.94, IC del 95%: 0.50 a 7.60). Por otro lado, el parto prematuro ocurrió en el 29.7% y el 16% (IC del 95%: 11% - 21%) de los datos obtenidos de series de casos y estudios observacionales, respectivamente. El mortinato ocurrió en 3 casos y se observaron 2 muertes neonatales. Se sospechó transmisión vertical en 4 casos. La fiebre fue el síntoma neonatal más común (40%), seguido de dificultad para respirar (28%) y vómitos (24%), mientras que el 20% de los recién nacidos estaban totalmente asintomáticos. Se sugiere que el riesgo de transmisión vertical es bajo y puede que no se vea afectado por la gravedad de la enfermedad materna. Se necesitan más estudios a gran escala para aclarar los factores de riesgo asociados con la transmisión viral y la infección grave en la población neonatal en datos obtenidos de series de casos y estudios observacionales, respectivamente.(32).



Tabla 7. Características clínicas maternas y resultados entre embarazos con y sin transmisión a recién nacidos. Las variables continuas se expresan como mediana [rango intercuartílico] (32).

Características maternas	Todos los pacientes (N = 158)	Transmisión		valor p
		Sí (N = 17)	No (N = 141)	
China	144/158 (91,1%)	13/17 (76,5%)	131/141 (92,9%)	0.072
Años de edad)	30	32,5 [28,25–34]	30 [29–33,25]	0.558
Historia				
Diabetes mellitus	3/122 (2,5%)	1/10 (10%)	2/112 (1,8%)	0,228
Hipotiroidismo	6/122 (4,9%)	4/10 (40%)	2/112 (1,8%)	<0,001
Síndrome de Ovario poliquístico	1/122 (0,8%)	0/10 (0%)	1/112 (0,9%)	1
Síntomas				
Asintomático	21/157 (13,4%)	1/16 (6,3%)	20/141 (14,2%)	0,698
Fiebre	109/157 (69,4%)	16/12 (75%)	97/141 (68,8%)	0,778
Tos	55/157 (35%)	6/16 (37,5%)	49/141 (34,8%)	0,790
Dificultad para respirar	17/157 (10,8%)	4/16 (25%)	13/141 (9,2%)	0,076
Diarrea	12/157 (7,6%)	2/16 (12,5%)	10/141 (7,1%)	0,352
Náuseas vómitos	2/157 (1,3%)	1/16 (6,3%)	1/141 (0,7%)	0,194
Mialgia	6/157 (3,8%)	2/16 (12,5%)	4/141 (2,8%)	0,115
Fatiga	15/157 (9,6%)	2/16 (12,5%)	13/141 (9,2%)	0,652
Dolor de garganta	11/157 (7,0%)	1/16 (6,3%)	10/141 (7,1%)	1
Congestión nasal	4/157 (2,8%)	1/16 (6,3%)	3/141 (2,1%)	0,352
Dolor de cabeza	4/157 (2,8%)	0/16 (0%)	4/141 (2,8%)	1
Dolor abdominal	2/157 (1,3%)	0/16 (0%)	2/141 (1,4%)	1
Dolor de pecho	3/157 (1,9%)	0/16 (0%)	3/141 (2,1%)	1
Radiología				
Signos de neumonía	145/147 (98,6%)	16/16 (100%)	129/131 (98,5%)	1
Co-infección				
Bacteriano	8/158 (5,1%)	1/16 (6,3%)	7/141 (4,9%)	0,587
Influenza	3/158 (1,9%)	0/16 (0%)	3/141 (2,1%)	1
Pruebas de laboratorio				
Linfopenia	43/89 (48,3%)	5/7 (71,4%)	38/82 (46,3%)	0,256
Trombocitopenia	10/36 (27,8%)	2/3 (66,7%)	8/33 (24,2%)	0,181
Aumento de proteína C reactiva	46/66 (69,7%)	5/5 (100%)	41/61 (67,2%)	0,312
Aumento de procalcitonina	14/23 (60,9%)	1/2 (50%)	13/21 (61,9%)	1
Aumento de ferritina	7/12 (58,3%)	2/2 (100%)	5/10 (50%)	0,47
Aumento de las pruebas de función hepática.	19/76 (25%)	1/6 (16,7%)	18/70 (25,7%)	1
Aumento de d -dimers	26/36 (72,2%)	2/2 (100%)	24/34 (70,6%)	1
Complicaciones				
Sufrimiento fetal	9/148 (6,1%)	0/17 (0%)	9/131 (6,9%)	0,599
Rotura prematura de membranas	14/148 (9,5%)	1/17 (5,9%)	13/131 (9,9%)	1
Placenta previa	4/148 (2,7%)	0/17 (0%)	4/131 (3%)	1
Preeclampsia	8/148 (5,4%)	1/17 (5,9%)	7/131 (5,3%)	1
Parto prematuro	47/158 (29,7%)	2/17 (11,8%)	45/141 (31,9%)	0,099
Cesárea	132/158 (83,5%)	16/17 (94,1%)	116/141 (82,3%)	0,31
Admisión a UCI	17/155 (11%)	3/17 (17,6%)	14/141 (9,9%)	0,398
Muerte	2/155 (1,3%)	1/16 (6,3%)	1/141 (0,7%)	0,196

Tomado de: [Maternal and perinatal outcomes in pregnant women infected by SARS-CoV-2: A meta-analysis](#). Ioannis Bellou, Aakash Pandita, Raffaella Panza. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2021 Jan; 256: 194–204. Published online 2020 Nov 13. doi: 10.1016/j.ejogrb.2020.11.038 . PMID: PMC7664337

Los presentes hallazgos sugieren que la presentación clínica de COVID-19 en recién nacidos puede variar de asintomática a dificultad respiratoria severa. Los síntomas más frecuentes fueron fiebre y disnea, aunque las manifestaciones gastrointestinales, como los vómitos y el rechazo a la leche, pueden ser en ocasiones las únicas en los recién nacidos (33). También se han descrito casos esporádicos de infecciones neonatales (neumonía o sepsis) que requieren ventilación mecánica (34), (35), (36), mientras que



por otra parte se informó sobre un prematuro tardío que murió al noveno día de vida debido a choque refractario, falla orgánica múltiple y coagulación intravascular diseminada (37). Algunos hallazgos de laboratorio, como la trombocitopenia y la linfopenia, fueron bastante comunes en los recién nacidos de madres COVID-19, incluso cuando la transmisión vertical no se confirma ni en la serología ni en el frotis nasofaríngeo. Algunos autores han propuesto que estos hallazgos se asemejen a los de ciertas infecciones TORCH (toxoplasmosis, otras, rubéola, citomegalovirus y herpes) adquiridas tardíamente y, por lo tanto, algunos autores han sugerido la inclusión de SARS-CoV-2 entre el complejo TORCH (38).

Tabla 8. Características clínicas de los recién nacidos infectados y no infectados. Las variables continuas se expresan como mediana [rango intercuartílico].

Características neonatales	Todos los recién nacidos (N = 158)	Transmisión		valor p
		Sí (N = 17)	No (N = 141)	
Género masculino	52/77 (67,5%)	8/12 (66,7%)	44/65 (67,7%)	1
Edad gestacional (semanas)	38 [36–39,1]	40 [35,35–40]	38	0,111
Peso al nacer (g)	3120 [2692–3370]	3228 [2852–3278]	3100 [2692–3400]	0,906
Pequeño para Edad gestacional	10/127 (7,9%)	2/12 (16,7%)	8/114 (7%)	0,243
Puntuación de Apgar a 1 minuto	9	8 [6,5–9]	9	0,077
Puntuación de Apgar a los 5 minutos	10	9 [8,5–10]	10	0,111
Nacimiento de un niño muerto	3/158 (1,9%)	1/17 (6,25%)	2/141 (1,4%)	0,291
Muerte neonatal	2/158 (1,3%)	0/17 (0%)	2/141 (1,4%)	1

Tomado de: [Maternal and perinatal outcomes in pregnant women infected by SARS-CoV-2: A meta-analysis](#). Ioannis Bellos, Aakash Pandita, Raffaella Panza. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2021 Jan; 256: 194–204. Published online 2020 Nov 13. doi: 10.1016/j.ejogrb.2020.11.038 . PMID: PMC7664337

Parto

Desde el comienzo de la epidemia de COVID-19 en China, en algunos casos, las madres con infecciones por SARS-CoV-2 sospechadas o confirmadas se han sometido a una cesárea en ausencia de otras indicaciones obstétricas con el objetivo de reducir las probabilidades de transmisión intraparto. En particular, las series de casos disponibles actualmente muestran un número mayor de lo esperado de partos prematuros y cesáreas. Los datos muestran que la tasa de cesáreas fue del 83.5% y 80% en informes de casos y estudios observacionales, respectivamente. Esto puede explicarse en parte como consecuencia de la decisión obstétrica de dar a luz debido a la gravedad de la infección materna (neumonía bilateral con insuficiencia respiratoria y shock) (39).

Debido a que los partos por cesárea implican la exposición de un mayor número de trabajadores de la salud en comparación con el parto vaginal espontáneo y están vinculados a un aumento de la morbilidad neonatal, la decisión de parto *por* cesárea debe sopesarse con cautela. Hasta la fecha, faltan hallazgos claros sobre si el parto vaginal espontáneo favorece la infección neonatal. Por lo tanto, por el momento, el modo de parto y la anestesia son los más aconsejables según las indicaciones maternas y fetales y, en general, debe preferirse el parto vaginal espontáneo (39).



Factores de riesgo de la evolución de enfermedad mortal por COVID 19

Una revisión sistemática que extrajo los resultados de 28 estudios, procedentes principalmente de China, pero también de Francia, Italia y USA (40), encontró que, por lo general, la mayoría de las veces, un curso severo de la enfermedad ocurre antes de la muerte de un paciente con Covid-19.

Los factores de riesgo de progresión de la enfermedad fatal, que no se mencionan para la progresión de la enfermedad grave, son de particular interés. Para las comorbilidades preexistentes, estas son enfermedad coronaria, hipoproteinemia, colestasis, daño hepático agudo e hipercolesterolemia, mientras que la hipoproteinemia y el daño hepático agudo también se mencionan como comorbilidades desarrolladas en cursos graves. Las comorbilidades desarrolladas que influyen en los cursos mortales, pero no en los cursos graves son daño cardíaco, daño renal,

Los factores de riesgo demográficos más comunes son edad alta y el género masculino. Además, las comorbilidades preexistentes con frecuencia muestran una influencia en las publicaciones incluidas. Los más comunes son hipertensión, diabetes y enfermedad coronaria. Las enfermedades cardiovasculares se encuentran significativas en dos registros. Otras siete enfermedades preexistentes fueron significativas cada una en un registro, incluida la lesión hepática aguda, la enfermedad renal, las enfermedades crónicas y la enfermedad cerebrovascular. Para las comorbilidades desarrolladas durante la infección, las que se mencionan con mayor frecuencia son el daño renal, las lesiones cardíacas y las lesiones hepáticas.

Factores de riesgo de gravedad

Los factores de riesgo para la gravedad de la enfermedad se identificaron en 20 estudios, que se describen en la Tabla 9. El tabaquismo (41), un índice de masa corporal elevado u obesidad (42) y un tiempo de espera más prolongado hasta el ingreso hospitalario (43,44) son factores del estilo de vida relacionados con un mayor riesgo de gravedad de la enfermedad. El factor demográfico mencionado con más frecuencia que aumenta el riesgo de una evolución grave de la enfermedad es la edad mayor (44–46), seguida del sexo masculino (43,47,48), posmenopáusica (48) y mayor edad en las mujeres (48). Algunas publicaciones especifican la edad de mayor riesgo como > 64 (49) o > 65 años (41). Las comorbilidades preexistentes más comunes son la hipertensión (42,43,45,50–52) y la diabetes (41,42,45,51–53) con seis registros cada una, seguidas de la enfermedad cardiovascular con tres registros (43,45,51). Ocasionalmente, se encontraron correlaciones entre la gravedad y la enfermedad cerebrovascular (45), la enfermedad pulmonar obstructiva crónica(51), la enfermedad renal crónica (51) o la tuberculosis (54). Para ocho comorbilidades desarrolladas durante la infección por Covid-19, se encontró un impacto significativo en la gravedad de la enfermedad. Estos son insuficiencia orgánica, disfunción inmunológica (43), lesión hepática aguda, hipoproteinemia (55), síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) (54), neumonía grave, respuesta inflamatoria incontrolada y estado de hipercoagulabilidad(52). Con



nueve menciones, el factor clínico anormal más común es la disminución de linfocitos, seguido de un aumento del nivel de dímero d (seis registros), aumento de leucocitos (cuatro registros), aumento del recuento de neutrófilos (cuatro registros), aumento del aspartato aminotransferasa (AST) (cuatro registros), aumento de la proteína C reactiva (PCR) (cuatro registros), aumento de la alanina aminotransferasa (ALT) (tres registros) y baja saturación de oxígeno (tres registros). El aumento de nitrógeno ureico en sangre (BUN), la disminución de trombocitos, el aumento de la puntuación de gravedad de la TC y el aumento del nivel de interleucina 6 (IL-6) se identifican como factores de riesgo de gravedad en dos registros. Hay otras 23 características clínicas, como disminución del sodio en sangre o disminución del recuento de eritrocitos, cada una de las cuales se menciona en un solo registro (ver Tabla 9) Además de los factores ya mencionados, los síntomas fiebre (> 38,5 ° C) y disnea (51,56), se asocian con una progresión grave de la enfermedad.

Tabla 9. Listado de los factores encontrados que influyen en la gravedad de la enfermedad (40).

Referencia	Factores de estilo de vida	Factores demográficos	Comorbilidades preexistentes	Comorbilidades desarrolladas	Factores clínicos	Síntomas
(45)		Mayor edad	Hipertensión		Aumento del recuento de glóbulos blancos.	
			Diabetes		Aumento del recuento de neutrófilos.	
			Enfermedad cardiovascular		Aumento del nivel de dímero D	
			Enfermedad cerebrovascular		Aumento del nivel de creatina quinasa	
					Aumento del nivel de creatina.	
					Aumento del nitrógeno ureico en sangre	
					Aumento de aspartato aminotransferasa	
					Aumento de alanina aminotransferasa	
					Disminución de linfocitos	
(46)		Mayor edad			Aumento de leucocitos	
					Disminución del porcentaje de linfocitos	
					Aumento d -Dimer	
					Proteína C reactiva aumentada	
					Aumento de procalcitonina (PCT)	
(56)					aumento del recuento de glóbulos blancos	
					Mayor opacidad del vidrio CT	
					disminución de linfocitos	
					Plaquetas disminuidas	
					Aumento de alanina transaminasa	
					Aumento de aspartato transaminasa	
					Aumento de proteína C reactiva	
(43)	Mayor tiempo de espera para la admisión.	Mayor edad	Enfermedad cardiovascular	Falla de órgano	Disminución de linfocitos	Fiebre > 38,5 ° C
		género masculino		Disfunción inmunológica	Aumento de neutrófilos	Disnea



Referencia	Factores de estilo de vida	Factores demográficos	Comorbilidades preexistentes	Comorbilidades desarrolladas	Factores clínicos	Síntomas
					aumento del tiempo de protrombina	
					Aumento del tiempo de tromboplastina parcial activada	
					Aumento de fibrinógeno	
					aumento del dímero d	
					Disminución de sodio en sangre	
					Calcio disminuido	
(44)	Mayor tiempo de espera para la admisión.	Mayor edad	Hipertensión		Disminución del recuento de linfocitos.	
					Aumento de la proporción de neutrófilos a linfocitos (NLR)	
					Aumento de proteína C reactiva	
					Mayor puntuación de gravedad de la TC	
(47)		Mayor edad				
		Género masculino				
(48)		Posmenopáusia			Interleucina 6 aumentada	
		Mayor edad de las mujeres			Interleucina 8 aumentada	
		Género masculino			E2 y AMH están correlacionados negativamente	
(55)				Lesión hepática aguda	Bilirrubina total elevada, bilirrubina directa elevada	
				Hipoproteinemia	Bilirrubina indirecta elevada	
					ALT elevado	
					AST elevado	
					Proteína total disminuida	
					Disminución de la albúmina	
					Disminución de la proporción de albúmina por globulina	
(50)		Mayor edad	Hipertensión		Baja saturación de oxígeno presente	
(53)			Diabetes			
(57)		Mayor edad				
(58)		Mayor edad				
(49)		Edad > 64			Saturación de oxígeno al ingreso <88%	
					primer dímero d > 250	
					Primera proteína C reactiva > 200	
					SpO2 <88	
					Procalcitonina > 0,5	
					Troponina <0,1	
					Proteína C reactiva > 200	
(41)	De fumar	Edad > 65	Diabetes		Troponina I hipersensible anormalmente más alta (> 0.04 pg / mL)	
					Recuento de leucocitos > 10 x 10 ⁹ / L	
					recuento de neutrófilos > 75 x 10 ⁹ / L	
(51)		Mayor edad	Hipertensión		Aumento de aspartato aminotransferasa	Presentado con fiebre
			Diabetes		Aumento del nitrógeno ureico en sangre	Presentado con dificultad para respirar
			Enfermedad cardiovascular		dímero d 0,05 mg / L	
			Enfermedad pulmonar		Aumento de lactosa deshidrogenasa	



Referencia	Factores de estilo de vida	Factores demográficos	Comorbilidades preexistentes	Comorbilidades desarrolladas	Factores clínicos	Síntomas
			obstructiva crónica			
			Enfermedad renal crónica		Peor puntuación en la TC de pulmón	
					Disminución del recuento de linfocitos.	
(54)			Tuberculosis	Síndrome de distrés respiratorio agudo		
(59)					Linfocitopenia	
(42)	IMC más alto		Diabetes e hipertensión (dependiente de la obesidad)		Disminución de la saturación de oxígeno en sangre.	
					Necesidad de terapia de soporte de oxígeno durante al menos 6 l / min	
(60)		Mayor edad			Aumento de la relación plaquetas / linfocitos en el pico plaquetario	
					Disminución del recuento de linfocitos.	
					Pico de plaquetas más alto	
(52)		Mayor edad	Diabetes	Neumonía severa	Interleucina 6 elevada	
			Hipertensión	Respuestas de inflamación incontroladas	Proteína C reactiva elevada	
				Estado hipercoagulable	Ferritina sérica elevada	
					Índice de coagulación elevado	
					Elevada d -dimer	
					Disminución del recuento de linfocitos.	
					Mayor recuento absoluto de neutrófilos	
					Disminución del recuento de eritrocitos.	
					Disminución de la hemoglobina.	

Tomado de: Wolff D, Nee S, Hickey NS, Marschollek M. Risk factors for Covid-19 severity and fatality: a structured literature review. Infection. 2021;49(1):15-28.

Factores de riesgo de la evolución de enfermedades mortales

En la Tabla 10 se describen los factores de riesgo encontrados que se relacionan con la evolución de enfermedades mortales. El factor de riesgo identificado más común es la edad avanzada el cual se encontró descrito en ocho estudios. El otro factor demográfico que influye en la mortalidad por Covid-19 es el género masculino, que se encontró significativo en tres registros.

Además, las comorbilidades preexistentes con frecuencia muestran una influencia importante. Los más comunes cada uno son hipertensión, diabetes y enfermedad



coronaria. Las enfermedades cardiovasculares se encuentran significativas en dos registros.

Otras siete enfermedades preexistentes fueron significativas cada una en un registro, incluida la lesión hepática aguda, la enfermedad renal, las enfermedades crónicas y la enfermedad cerebrovascular.

Para las comorbilidades desarrolladas durante la infección, las lesiones renales, las lesiones cardíacas y las lesiones hepáticas se mencionan con mayor frecuencia.

Otras complicaciones desarrolladas son infarto cardíaco, síndrome de dificultad respiratoria aguda, infecciones intrahospitalarias, trombocitopenia e hipoxemia.

Solo un registro identificó la disnea, como factor de riesgo. Los factores clínicos más comunes asociados con la mortalidad son aumento de creatinina (cuatro registros), aumento de proteína C reactiva (PCR), aumento de procalcitonina (PCT), disminución de linfocitos y aumento de nitrógeno ureico en sangre (BUN) (tres registros cada uno).

Otros factores clínicos asociados con los cursos de enfermedad fatal incluyen el aumento de neutrófilos, el aumento de leucocitos o el aumento del dímero D, pero no se limitan a estos. Para obtener la lista completa de los factores clínicos que se encuentran en los registros, consulte la siguiente tabla:

Tabla 10. Lista de los factores encontrados con una influencia en los cursos de enfermedades fatales (40).

Referencia	Factores de estilo de vida	Factores demográficos	Comorbilidades preexistentes	Comorbilidades desarrolladas	Factores clínicos	Síntomas
(61)				Daño cardíaco	Disminución la albúmina	
				Daño renal	PCT aumentado	
				Daño hepático	Aumento de neutrófilos	
					Aumento de proteína C reactiva	
					Aumento de cTnl	
					Dímero d aumentado	
					LHD aumentado	
					Disminución del nivel de linfocitos.	
(47)		Mayor edad				
		Género masculino				
(48)		Edad > 65 años		Insuficiencia renal	Recuento de leucocitos > 4 x 10 ⁹ / L	
					Linfocitos < 1,5 x 10 ⁹ / L	
					Aumento de la creatinina sérica basal	
					Aumento del pico de creatinina sérica	
					Aumento del nitrógeno ureico en sangre (BUN)	
					Aumento de la proteinuria	
					Aumento de la hematuria	
(62)				Trombocitopenia	Disminución del recuento de plaquetas (disminución del 40% en el riesgo de mortalidad)	



Referencia	Factores de estilo de vida	Factores demográficos	Comorbilidades preexistentes	Comorbilidades desarrolladas	Factores clínicos	Síntomas
					por cada aumento de $50 \times 10^9 / L$)	
					Cambio dinámico de plaquetas	
(63)	Higher BMI	Mayor edad	Hipertensión		Relación de neutrófilos a linfocitos (NLR)	
			Diabetes		8% más de riesgo por unidad de aumento	
			Enfermedad cardíaca coronaria		Frecuencia respiratoria > 30 lpm	
					Aumento de neutrófilos	
					ALT aumentado	
					Aumento de creatinina	
					Aumento de la protrombina	
					Aumento de proteína C reactiva	
					Aumento de procalcitonina	
(55)			Hipoproteinemia		Anomalías en la TC	
			Colestasis		Sombras irregulares	
			Lesión hepática aguda		Opacidades de vidrio esmerilado	
					Consolidación	
					Engrosamiento del tabique interlobulillar	
					Valor CT más alto	
(53)			Diabetes			
(58)		Mayor edad				
		Género masculino				
(64)			Enfermedad renal	Daño renal agudo	Creatinina sérica basal elevada	
					Nitrógeno ureico en sangre (BUN) basal elevado	
					Proteinuria	
					Hematuria	
(65)		Edad > 65	Enfermedad cardíaca f		PCT > 0,5 ng / ml	Disnea
					AST > 40U / l	
			Enfermedad cardiovascular			
(59)		Mayor edad	Enfermedad crónica	Síndrome de distrés respiratorio agudo	Relación baja de oxígeno a presión parcial (PaO2) a FiO2	
			Enfermedad cerebrovascular	Infección adquirida en el hospital		
				daño a la función de órganos (riñón, corazón, hígado)		
				Hipoxemia		
(66)		Mayor edad	Hipertensión	Lesión del corazón	Aumento de NT-proBNP	
			Enfermedad cardíaca coronaria	Muerte cardíaca	Aumento de la miohemoglobina	
					Aumento de CK-MB	
					Aumento de hs-Tnl	
					Aumento de urea en sangre	
					Aumento de creatinina	
					Aumento del recuento de glóbulos blancos.	
					Aumento de la PCR	
					Aumento de procalcitonina	
					Disminución de linfocitos	
					Presión arterial diastólica más alta	
[39]		Mayor edad	Hipertensión			
		Género masculino	Enfermedad cardiovascular			



Referencia	Factores de estilo de vida	Factores demográficos	Comorbilidades preexistentes	Comorbilidades desarrolladas	Factores clínicos	Síntomas
			Hipercolesterolemia			
			Diabetes			

Tomado de: Wolff D, Nee S, Hickey NS, Marscholke M. Risk factors for Covid-19 severity and fatality: a structured literature review. Infection. 2021;49(1):15-28.

Manifestaciones clínicas del COVID 19 en niños

Un metaanálisis que incluyó estudios con 5829 pacientes pediátricos encontró que los niños de todas las edades estaban en riesgo de COVID-19 (67). La clasificación principal de la enfermedad varió como sigue:

Asintomático 20% (IC 95%: 14 a 26%, I² = 91,4%),

Leve 33% (IC 95%: 23 a 43%, I² = 95,6%) y

Moderado 51% (IC 95%: 42 a 61%, I² = 93,4%).

Las manifestaciones clínicas se observaron con baja prevalencia, de modo que la fiebre se observó en 51% de los casos (IC 95%: 45 a 57%, I²=78,9%) y la tos en 41% (IC 95%: 35 a 47%, I²=81,0%). Los hallazgos de laboratorio comunes fueron glóbulos blancos normales. La mayoría de los casos pediátricos con COVID-19 tienen una enfermedad más leve con manifestaciones clínicas atípicas y linfopenia poco común. Cabe señalar la alta incidencia de enfermedades graves y vómitos en niños menores de 1 año (67).

Tabla 12. Caracterización clínica y severidad de niños menores de un año y de 0 a 18 años con COVID 19

Variable	<1 año				0-18 años			
	No informes	No. pacientes	Prevalencia (%)	I ² (%)	No informes	No. pacientes	Prevalencia (%)	I ² (%)
Masculino	11	27	46 (22-66)	33,7	36	5838	55 (53-58)	33,4
Asintomático	11	433	6 (5-13)	24,3	42	3287	20 (14-26)	91,4
Leve	10	395	54 (49-59)	0	42	3048	33 (23-43)	95,6
Moderar	10	395	36 (27-45)	4	40	3046	51 (42-61)	93,4
Grave	12	499	7 (4-11)	34,3	41	3775	7 (4-11)	90,2
Crítico	11	404	14 (13-34)	37,3	42	3121	5 (2-9)	87,5
Muerte	0	0	N/A	N/A	42	5684	0 (0-0)	94,9
Fiebre	11	24	53 (30-76)	0	48	1494	51 (45-57)	78,9
Tos	9	19	30 (2-58)	0	45	1435	41 (35-47)	81
Dolor de garganta	7	10	N/A	N/A	38	1040	16 (7-25)	91,6
Taquicardia	5	7	N/A	N/A	35	950	12 (3-21)	93,9
Rinorrea	8	17	21 (5-43)	0	36	990	14 (8-19)	75,4
Congestión nasal	6	9	50 (20-99)	0	33	623	17 (6-27)	87,2
Taquipnea	6	10	33 (20-57)	0	29	1034	9 (4-14)	87,4
Diarrea	7	10	N/A	N/A	42	1250	8 (6-11)	47
Vómitos	7	12	33 (18-67)	0	42	1238	7 (5-10)	50,4
Mialgia o fatiga	6	9	N/A	N/A	42	1253	12 (7-17)	77,7
Hipoxemia	5	7	N/A	N/A	33	623	3 (1-4)	0
Dolor de pecho	5	7	N/A	N/A	34	673	3 (0-5)	0
Leucocitosis	N/A	N/A	N/A	N/A	38	907	10 (7-14)	63,1
Leucopenia	N/A	N/A	N/A	N/A	42	978	19 (14-25)	80,9
Linfopenia	5	9	33 (24-47)	0	39	795	16 (11-21)	76,9
PCT alta	7	10	N/A	N/A	29	709	36 (21-51)	97,0
PCR alta	9	15	42 (6-78)	0	32	651	19 (13-26)	79,3
LDH alto	4	7	50 (15-69)	0	24	301	29 (20-39)	69,8
ALT alto	7	25	47 (25-69)	0	32	686	11 (7-15)	38,5
AST alto	7	14	33 (20-67)	0	28	529	18 (13-23)	48,6
Creatinina alta	5	20	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Nitrógeno ureico en sangre alto	4	18	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Alto CK	2	3	N/A	N/A	17	109	9 (1-17)	33,2



Variable	<1 año				0-18 años			
	No informes	No. pacientes	Prevalencia (%)	I2 (%)	No informes	No. pacientes	Prevalencia (%)	I2 (%)
Alto CK-MB	4	21	88 (71-94)	8.5	23	228	37 (25-48)	59,0
Dímero D alto	4	5	N / A	N / A	24	194	11 (8-14)	0
Imágenes normales	8	13	42 (6-78)	0	38	902	41 (30-52)	93,4
Opacidad de vidrio esmerilado	8	14	50 (20-80)	0	39	898	36 (25-47)	92,9
Sombra irregular local	7	11	42 (6-78)	0	35	928	26 (21-32)	58,2
Sombra parcheada bilateral	7	11	40 (13-55)	0	34	814	28 (21-35)	73,8
Cambio de pulmón blanco	N / A	N / A	N / A	N / A	32	653	2 (0-4)	0
Derrame pleural	N / A	N / A	N / A	N / A	35	769	2 (0-3)	0

Tomado de: Cui X, Zhao Z, Zhang T, Guo W, Guo W, Zheng J, et al. A systematic review and meta-analysis of children with coronavirus disease 2019 (COVID-19). J Med Virol. febrero de 2021;93(2):1057-69.

Manifestaciones gastrointestinales de COVID 19 y Síndrome Inflamatorio Multisistémico en niños (MIS-C)

Un metaanálisis de la incidencia de síntomas mostró que los síntomas y la función del sistema digestivo en los niños con COVID-19 no son infrecuentes. Dicho estudio abordó los síntomas gastrointestinales y cambios en la función hepática e incluyó 19 estudios (68) mostrando que la prevalencia combinada fue de acuerdo con los siguiente:

- Diarrea del 10% (IC del 95%: 7-14; $I^2 = 84\%$),
- Náuseas o vómitos del 7% (IC del 95%: 5-11; $I^2 = 77\%$) y
- Dolor fue del 4% (IC del 95%: 2-9; $I^2 = 79\%$).
- La incidencia combinada de aumento de alanina aminotransferasa fue del 8% (IC del 95%: 5-15; $I^2 = 46\%$), y
- La incidencia combinada de aumento de AST fue del 15% (IC del 95%: 9-26; $I^2 = 66\%$).
- La tasa combinada de recuperación fue del 97% (IC del 95%: 94-100; $I^2 = 86\%$), y
- La tasa combinada de muerte, que fue del 1% (IC del 95%: 1-4; $I^2 = 48\%$), fue mucho menor que la tasa de recuperación.

La pandemia global, la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) ha estado marcada por una presentación clínica heterogénea que abarca desde asintomática hasta grave y fatal. Aunque menos letal en niños que en adultos, el COVID-19 ha afectado a la población pediátrica. En éste documento se aborda información clínica de la literatura publicada para evaluar el espectro de presentación de COVID-19 en niños, con especial énfasis en las características asociadas con el síndrome inflamatorio multisistémico (MIS-C). Una búsqueda de literatura electrónica para artículos en inglés y chino en COVIDSeer, MEDLINE y PubMed desde el 1 de enero de 2020 hasta el 1 de marzo de 2021 arrojó 579 registros, de los cuales 54 se incluyeron para una evaluación completa. Del total de 4811 pacientes, 543 (11,29%) presentaron MIS-C. Los síntomas más comunes en todos los niños fueron fiebre y dolor de garganta.

Los niños que presentaron MIS-C tuvieron menos probabilidades de presentar dolor de garganta y síntomas respiratorios (es decir, tos, dificultad para respirar) en comparación con los niños sin MIS-C. Los síntomas inflamatorios (por ejemplo, erupción cutánea, fiebre y debilidad) y gastrointestinales (por ejemplo, náuseas/vómitos y diarrea) estaban presentes en mayor medida en niños con COVID-19 y MIS-C, lo que sugiere que los



niños que dan positivo para COVID-19 y exhiben tales síntomas deben evaluarse para MIS-C. El primer objetivo de este estudio fue identificar tendencias clínicas y manifestaciones fenotípicas recurrentes del nuevo coronavirus en niños. En este contexto, los estudios de casos individuales ofrecieron tendencias cohesivas, pero también destacaron claramente la heterogeneidad de los casos atípicos.

De este grupo, 2277 de los 4811 casos, de quienes se disponía de datos, eran hombres (47,33%). Además, 2928 de los 4811 casos fueron hospitalizados (60,86%). Es importante destacar que este conjunto de muestras incluyó una amplia variedad de casos asintomáticos, levemente sintomáticos y críticos, posicionando la naturaleza sintomática de COVID-19 pediátrico como dos extremos. La revisión se centró en las características clínicas de estos casos. Para el número total de manifestaciones pediátricas de COVID-19 (n = 4811), los síntomas más frecuentes fueron fiebre (50,84%) y dolor de garganta (31,78%).

Los síntomas respiratorios, a saber, dificultad para respirar (26,07%) y neumonía (22,55%), fueron los siguientes síntomas informados con mayor frecuencia. Los niños con COVID-19 mostraron náuseas y/o vómitos el 9,1% de las veces y diarrea el 8,65% de las veces. Los síntomas virales genéricos como erupción cutánea (2,31%) y fatiga (2,93%) fueron relativamente raros. Los síntomas neurológicos, incluyendo dolor de cabeza (8,71%), convulsiones (0,21%), mareos (0,10%), estado mental alterado (0,19%), alteración del sueño (0,06%), déficits neurológicos focales (0,19%) y síncope (0,02%), fueron relativamente raros. Del mismo modo, la anosmia, aunque ampliamente reportada en la población adulta, se informó en solo el 3.24% de todos los casos pediátricos. Los hallazgos de laboratorio fueron notables para la linfopenia en el 6,15% de los casos. Las pruebas de función hepática fueron elevadas en 31/4811 casos (0,64%). Mientras que solo 622 de los 4811 (12,93%) pacientes se sometieron a tc de tórax, 339 de ellos (54,50%) fueron anormales. De todos los pacientes notificados, 429 (8,92%) ingresaron en la UCI. El shock séptico ocurrió en 130 pacientes (2,70%).

Tabla 11. Resultados de las regresiones logísticas, con odds ratios (OR) e intervalos de confianza (IC), para niños con MIS-C y sin MIS-C (típico) (69).

Características generales	Sí				No				z	p	OR	OR 95%CI	
	MIS-C	%	Típico	%	MIS-C	%	Típico	%				Inferior	Superior
Masculino	324	14.2	1953	85.8	219	8.6	2315	91.4	6.06	<0.001	1.75	1.46	2.1
Fiebre	530	21.7	1916	78.3	13	0.5	2352	99.5	13.86	<0.001	50.05	28.77	87.05
Dolor de garganta	17	1.1	1512	98.9	526	16	2756	84	-114	<0.001	0.06	0.04	0.1
Sarpullido	104	93.7	7	6.3	439	9.3	4261	90.7	12.63	<0.001	144.21	66.66	311.95
Fatiga	39	27.7	102	72.3	504	10.8	4166	89.2	5.93	<0.001	3.16	2.16	4.62
Mialgia / malestar	53	36.8	91	63.2	490	10.5	4177	89.5	8.94	<0.001	4.96	3.49	7.05
Dificultad para respirar	61	4.9	1193	95.1	482	13.6	3075	86.4	-8	<0.001	0.33	0.25	0.43
Tos	74	8.5	797	91.5	469	11.9	3471	88.1	-2.86	0.004	0.69	0.53	0.89
Náuseas vómitos	311	71	127	29	232	5.3	4141	94.7	30.2	<0.001	43.71	34.21	55.85
Diarrea	289	69.5	127	30.5	254	5.8	4141	94.2	29.01	<0.001	37.1	29.06	47.36
Ingreso a la UCI	365	85.1	64	14.9	178	4.1	4204	95.9	31.5	<0.001	134.7	99.28	182.74
Shock séptico	116	89.2	14	10.8	427	9.1	4254	90.9	15.35	<0.001	82.55	46.99	145
Linfocitopenia	231	78	65	22	312	6.9	4203	93.1	25.42	<0.001	47.87	35.53	64.51
Tomografía computarizada anormal	97	28.6	242	71.4	446	10	4026	90	9.88	<0.001	3.62	2.8	4.67
Neumonía	1	0.1	1084	99.9	542	14.5	3184	85.5					
Prueba de función hepática elevada	1	3.2	30	96.8	542	11.3	4238	88.7					
Síntomas neurológicos													
Dolores de cabeza	75	17.9	344	82.1	468	10.7	3924	89.3	4.42	<0.001	1.83	1.4	2.39
Síncope	1	100	0	0	542	11.3	4268	88.7					
Déficits focales	0	0	9	100	543	11.3	4259	88.7					
Mareo	0	0	5	100	543	11.3	4263	88.7					
Anosmia / hipogeusia	0	0	156	100	543	11.7	4112	88.3					



Estado mental alterado	7	77.8	2	22.2	536	11.2	4266	88.8
Convulsiones	2	20	8	80	541	11.3	4260	88.8
Alteración del sueño	1	33.3	2	66.7	542	11.3	4266	88.7
Carrera	1	33.3	2	66.7	542	11.3	4266	88.7

Sí y no se refieren a la presentación de características / síntomas. Síndrome inflamatorio multisistémico MIS-C en niños; Unidad de cuidados intensivos; Tomografía computarizada por TC.

Tomado de: A Systematic Review of Characteristics Associated with COVID-19 in Children with Typical Presentation and with Multisystem Inflammatory Syndrome. Int. J. Environ. Res. Public Health 2021, 18, 8269. <https://doi.org/10.3390/ijerph18168269>



Anexos

Estrategia de búsqueda para la identificación de estudios relacionados a la presentación clínica de COVID 19:

(((((("Signs and Symptoms"[mesh]))) OR ((Symptoms and Signs[tiab]))) AND (("COVID-19"[mesh] OR COVID 19[tiab] OR COVID-19 Virus Disease[tiab] OR COVID 19 Virus Disease[tiab] OR COVID-19 Virus Diseases[tiab] OR Disease, COVID-19 Virus[tiab] OR Virus Disease, COVID-19[tiab] OR COVID-19 Virus Infection*[tiab] OR 2019-nCoV Infection*[tiab] OR Coronavirus Disease-19[tiab] OR Coronavirus Disease 19[tiab] OR 2019 Novel Coronavirus Disease[tiab] OR 2019 Novel Coronavirus Infection[tiab] OR 2019-nCoV Disease*[tiab] OR COVID19[tiab] OR Coronavirus Disease 2019[tiab] OR SARS Coronavirus 2 Infection[tiab] OR SARS-CoV-2 Infection*[tiab] OR COVID-19 Pandemic*[tiab]))))

Estrategia de búsqueda para la identificación de estudios relacionados a COVID 19 y embarazo:

"Pregnant Women"[mesh] OR Pregnant Women[tiab] OR Pregnant Woman[tiab] OR Woman, Pregnant OR Women, Pregnant[tiab]

"Disease Attributes"[Mesh] OR Attribute, Disease[tiab] OR Attributes, Disease[tiab] OR Disease Attribute[tiab] OR "Signs and Symptoms"[Mesh] OR Signs and Symptoms[tiab] OR Symptoms and Signs[tiab] OR "Syndrome"[Mesh] OR Syndrome[tiab] OR Syndromes[tiab] OR Symptom Cluster[tiab] OR Cluster, Symptom[tiab] OR Clusters, Symptom[tiab] OR Symptom Clusters[tiab]

"COVID 19"[Mesh] OR COVID 19[tiab] OR COVID-19 Virus Disease[tiab] OR COVID-19 Virus Infection*[tiab] OR 2019-nCoV Infection*[tiab] OR Coronavirus Disease* 19[tiab] OR 2019 Novel Coronavirus* Disease OR 2019-nCoV Disease[tiab] OR COVID19[tiab] OR Coronavirus Disease 2019[tiab] OR SARS Coronavirus 2 Infection[tiab] OR SARS-CoV-2 Infection[tiab] OR COVID 19 Pandemic*[tiab] OR Coronavirus Disease 19[tiab]

Bibliografía

1. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard [Internet]. [citado 5 de octubre de 2021]. Disponible en: <https://covid19.who.int>
2. Ritchie H, Mathieu E, Rodés-Guirao L, Appel C, Giattino C, Ortiz-Ospina E, et al. Coronavirus Pandemic (COVID-19). Our World in Data [Internet]. 5 de marzo de 2020 [citado 5 de octubre de 2021]; Disponible en: <https://ourworldindata.org/covid-vaccinations>
3. Naci H, Kesselheim AS, Røttingen J-A, Salanti G, Vandvik PO, Cipriani A. Producing and using timely comparative evidence on drugs: lessons from clinical trials for covid-19. BMJ [Internet]. 16 de octubre de 2020 [citado 5 de octubre de 2021];371:m3869. Disponible en: <https://www.bmj.com/content/371/bmj.m3869>
4. Ortega MA, Fraile-Martínez O, García-Montero C, García-Gallego S, Sánchez-Trujillo L, Torres-Carranza D, et al. An integrative look at SARS-CoV-2 (Review). Int J Mol Med [Internet]. febrero de 2021 [citado 5 de octubre de 2021];47(2):415-34. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7797443/>
5. Sabarimurugan S, Dharmarajan A, Warriar S, Subramanian M, Swaminathan R. Comprehensive review on the prevailing COVID-19 therapeutics and the potential of repurposing SARS-CoV-1 candidate drugs to target SARS-CoV-2 as a fast-track treatment and prevention option. Ann Transl Med [Internet]. octubre de 2020 [citado 5 de octubre de 2021];8(19):1247. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7607133/>
6. WHO-convened global study of origins of SARS-CoV-2: China Part [Internet]. [citado 5 de octubre de 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/who-convened-global-study-of-origins-of-sars-cov-2-china-part>
7. CDC. El COVID-19 y su salud [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2021 [citado 5 de octubre de 2021]. Disponible en: <https://espanol.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/prevent-getting-sick/how-covid-spreads.html>
8. Katelaris AL, Wells J, Clark P, Norton S, Rockett R, Arnott A, et al. Epidemiologic Evidence for Airborne Transmission of SARS-CoV-2 during Church Singing, Australia, 2020 - Volume 27, Number 6—June 2021 - Emerging Infectious Diseases journal - CDC. [citado 5 de octubre de 2021]; Disponible en: https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/27/6/21-0465_article
9. Transmission of SARS-CoV-2: implications for infection prevention precautions [Internet]. [citado 5 de octubre de 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/transmission-of-sars-cov-2-implications-for-infection-prevention-precautions>



10. Mair M, Singhavi H, Pai A, Singhavi J, Gandhi P, Conboy P, et al. A Meta-Analysis of 67 Studies with Presenting Symptoms and Laboratory Tests of COVID-19 Patients. *The Laryngoscope* [Internet]. 2021 [citado 30 de septiembre de 2021];131(6):1254-65. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/lary.29207>
11. Soltani S, Tabibzadeh A, Zakeri A, Zakeri AM, Latifi T, Shabani M, et al. COVID-19 associated central nervous system manifestations, mental and neurological symptoms: a systematic review and meta-analysis. *Rev Neurosci*. 27 de abril de 2021;32(3):351-61.
12. Yachou Y, El Idrissi A, Belapasov V, Ait Benali S. Neuroinvasion, neurotropic, and neuroinflammatory events of SARS-CoV-2: understanding the neurological manifestations in COVID-19 patients. *Neurol Sci* [Internet]. 28 de julio de 2020 [citado 1 de octubre de 2021];1-13. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7385206/>
13. Zubair AS, McAlpine LS, Gardin T, Farhadian S, Kuruvilla DE, Spudich S. Neuropathogenesis and Neurologic Manifestations of the Coronaviruses in the Age of Coronavirus Disease 2019: A Review. *JAMA Neurology* [Internet]. 1 de agosto de 2020 [citado 1 de octubre de 2021];77(8):1018-27. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.2065>
14. Reshef R, Kreisel T, Beroukhim Kay D, Yirmiya R. Microglia and their CX3CR1 signaling are involved in hippocampal- but not olfactory bulb-related memory and neurogenesis. *Brain Behav Immun*. octubre de 2014;41:239-50.
15. Rossi A. Imaging of acute disseminated encephalomyelitis. *Neuroimaging Clin N Am*. febrero de 2008;18(1):149-61; ix.
16. Toscano G, Palmerini F, Ravaglia S, Ruiz L, Invernizzi P, Cuzzoni MG, et al. Guillain-Barré Syndrome Associated with SARS-CoV-2. *N Engl J Med* [Internet]. 17 de abril de 2020 [citado 1 de octubre de 2021];NEJMc2009191. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7182017/>
17. Zhao H, Shen D, Zhou H, Liu J, Chen S. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 infection: causality or coincidence? *Lancet Neurol* [Internet]. mayo de 2020 [citado 1 de octubre de 2021];19(5):383-4. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7176927/>
18. Chu R, van Eeden C, Suresh S, Sligl WI, Osman M, Cohen Tervaert JW. Do COVID-19 Infections Result in a Different Form of Secondary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Int J Mol Sci* [Internet]. 15 de marzo de 2021 [citado 7 de octubre de 2021];22(6):2967. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8001312/>
19. Al-Samkari H, Berliner N. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Annu Rev Pathol*. 24 de enero de 2018;13:27-49.



20. Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet* [Internet]. 2020 [citado 1 de octubre de 2021];395(10236):1569-78. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7190303/>
21. Russo MW, Fried MW. Side effects of therapy for chronic hepatitis C. *Gastroenterology* [Internet]. 1 de mayo de 2003 [citado 1 de octubre de 2021];124(6):1711-9. Disponible en: [https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(03\)00394-9/abstract](https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(03)00394-9/abstract)
22. Sleijfer S, Bannink M, Van Gool AR, Kruit WHJ, Stoter G. Side effects of interferon-alpha therapy. *Pharm World Sci.* diciembre de 2005;27(6):423-31.
23. Neurologic complications of COVID-19 [Internet]. [citado 1 de octubre de 2021]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7229718/>
24. Hung IF-N, Lung K-C, Tso EY-K, Liu R, Chung TW-H, Chu M-Y, et al. Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir-ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet* [Internet]. 2020 [citado 1 de octubre de 2021];395(10238):1695-704. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7211500/>
25. Hwang C-S. Olfactory neuropathy in severe acute respiratory syndrome: report of A case. *Acta Neurol Taiwan.* marzo de 2006;15(1):26-8.
26. Lau K-K, Yu W-C, Chu C-M, Lau S-T, Sheng B, Yuen K-Y. Possible Central Nervous System Infection by SARS Coronavirus. *Emerg Infect Dis* [Internet]. febrero de 2004 [citado 1 de octubre de 2021];10(2):342-4. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3322928/>
27. Large artery ischaemic stroke in severe acute respiratory syndrome (SARS) [Internet]. [citado 1 de octubre de 2021]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7088071/>
28. Pormohammad A, Ghorbani S, Khatami A, Razizadeh MH, Alborzi E, Zarei M, et al. Comparison of influenza type A and B with COVID-19: A global systematic review and meta-analysis on clinical, laboratory and radiographic findings. *Reviews in Medical Virology* [Internet]. [citado 6 de octubre de 2021]; Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7646051/>
29. Gao Z, Xu Y, Sun C, Wang X, Guo Y, Qiu S, et al. A systematic review of asymptomatic infections with COVID-19. *J Microbiol Immunol Infect* [Internet]. febrero de 2021 [citado 29 de septiembre de 2021];54(1):12-6. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7227597/>
30. Xie L-X. Interpretation of the 7th edition of the “diagnosis and treatment guidelines of coronavirus disease 2019 in China”: Progress and challenges. *Chronic Dis Transl*



- Med [Internet]. 23 de abril de 2020 [citado 29 de septiembre de 2021];6(2):75-8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7177117/>
31. Allotey J, Stallings E, Bonet M, Yap M, Chatterjee S, Kew T, et al. Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis. *BMJ* [Internet]. 1 de septiembre de 2020 [citado 3 de octubre de 2021];370:m3320. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7459193/>
 32. Bellos I, Pandita A, Panza R. Maternal and perinatal outcomes in pregnant women infected by SARS-CoV-2: A meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* [Internet]. enero de 2021 [citado 29 de septiembre de 2021];256:194-204. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7664337/>
 33. Wang J, Wang D, Chen G-C, Tao X-W, Zeng L-K. [SARS-CoV-2 infection with gastrointestinal symptoms as the first manifestation in a neonate]. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. marzo de 2020;22(3):211-4.
 34. Coronado Munoz A, Nawaratne U, McMann D, Ellsworth M, Meliones J, Boukas K. Late-Onset Neonatal Sepsis in a Patient with Covid-19. *N Engl J Med* [Internet]. 22 de abril de 2020 [citado 29 de septiembre de 2021];NEJMc2010614. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7207075/>
 35. Alzamora MC, Paredes T, Caceres D, Webb CM, Valdez LM, La Rosa M. Severe COVID-19 during Pregnancy and Possible Vertical Transmission. *Am J Perinatol* [Internet]. junio de 2020 [citado 29 de septiembre de 2021];37(8):861-5. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7356080/>
 36. Zeng L, Xia S, Yuan W, Yan K, Xiao F, Shao J, et al. Neonatal Early-Onset Infection With SARS-CoV-2 in 33 Neonates Born to Mothers With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Pediatr* [Internet]. julio de 2020 [citado 29 de septiembre de 2021];174(7):722-5. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7099530/>
 37. Zhu H, Wang L, Fang C, Peng S, Zhang L, Chang G, et al. Clinical analysis of 10 neonates born to mothers with 2019-nCoV pneumonia. *Transl Pediatr* [Internet]. febrero de 2020 [citado 29 de septiembre de 2021];9(1):51-60. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7036645/>
 38. Muldoon KM, Fowler KB, Pesch MH, Schleiss MR. SARS-CoV-2: Is it the newest spark in the TORCH? *J Clin Virol* [Internet]. junio de 2020 [citado 29 de septiembre de 2021];127:104372. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7195345/>
 39. Chandrasekharan P, Vento M, Trevisanuto D, Partridge E, Underwood MA, Wiedeman J, et al. Neonatal Resuscitation and Postresuscitation Care of Infants Born to Mothers with Suspected or Confirmed SARS-CoV-2 Infection. *Am J Perinatol*. junio de 2020;37(8):813-24.



40. Wolff D, Nee S, Hickey NS, Marschollek M. Risk factors for Covid-19 severity and fatality: a structured literature review. *Infection* [Internet]. 2021 [citado 28 de septiembre de 2021];49(1):15-28. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7453858/>
41. Hu L, Chen S, Fu Y, Gao Z, Long H, Ren H, et al. Risk Factors Associated With Clinical Outcomes in 323 Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Hospitalized Patients in Wuhan, China. *Clinical Infectious Diseases* [Internet]. 19 de noviembre de 2020 [citado 29 de septiembre de 2021];71(16):2089-98. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa539>
42. Simonnet A, Chetboun M, Poissy J, Raverdy V, Noulette J, Duhamel A, et al. High prevalence of obesity in severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) requiring invasive mechanical ventilation. *Obesity (Silver Spring)* [Internet]. 9 de abril de 2020 [citado 29 de septiembre de 2021];10.1002/oby.22831. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7262326/>
43. Cao M, Zhang D, Wang Y, Lu Y, Zhu X, Li Y, et al. Clinical Features of Patients Infected with the 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) in Shanghai, China [Internet]. 2020 mar [citado 29 de septiembre de 2021] p. 2020.03.04.20030395. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.04.20030395v1>
44. Feng Z, Yu Q, Yao S, Luo L, Duan J, Yan Z, et al. Early Prediction of Disease Progression in 2019 Novel Coronavirus Pneumonia Patients Outside Wuhan with CT and Clinical Characteristics [Internet]. 2020 feb [citado 29 de septiembre de 2021] p. 2020.02.19.20025296. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.19.20025296v1>
45. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China | Critical Care Medicine | JAMA | JAMA Network [Internet]. [citado 29 de septiembre de 2021]. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2761044>
46. Zhang J-J, Dong X, Cao Y-Y, Yuan Y-D, Yang Y-B, Yan Y-Q, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy*. julio de 2020;75(7):1730-41.
47. Jin J-M, Bai P, He W, Wu F, Liu X-F, Han D-M, et al. Gender Differences in Patients With COVID-19: Focus on Severity and Mortality. *Front Public Health* [Internet]. 29 de abril de 2020 [citado 29 de septiembre de 2021];8:152. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7201103/>
48. Ding T, Zhang J, Wang T, Cui P, Chen Z, Jiang J, et al. A Multi-hospital Study in Wuhan, China: Protective Effects of Non-menopause and Female Hormones on SARS-CoV-2 infection [Internet]. 2020 mar [citado 29 de septiembre de 2021] p. 2020.03.26.20043943. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.26.20043943v1>



49. Petrilli CM, Jones SA, Yang J, Rajagopalan H, O'Donnell L, Chernyak Y, et al. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. *The BMJ* [Internet]. 2020 [citado 29 de septiembre de 2021];369. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7243801/>

50. Rubin SJS, Falkson SR, Degner NR, Blish C. Clinical characteristics associated with COVID-19 severity in California. *Journal of Clinical and Translational Science* [Internet]. ed de 2021 [citado 29 de septiembre de 2021];5(1). Disponible en: <https://www.cambridge.org/core/journals/journal-of-clinical-and-translational-science/article/clinical-characteristics-associated-with-covid19-severity-in-california/B58EB9C431C6404D867BF70DBCAEBA19>

51. Feng Z, Li J, Yao S, Yu Q, Zhou W, Mao X, et al. The Use of Adjuvant Therapy in Preventing Progression to Severe Pneumonia in Patients with Coronavirus Disease 2019: A Multicenter Data Analysis [Internet]. 2020 abr [citado 29 de septiembre de 2021] p. 2020.04.08.20057539. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.08.20057539v1>

52. Guo W, Li M, Dong Y, Zhou H, Zhang Z, Tian C, et al. Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19. *Diabetes Metab Res Rev* [Internet]. 7 de abril de 2020 [citado 29 de septiembre de 2021];e3319. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7228407/>

53. Zhang Y, Cui Y, Shen M, Zhang J, Liu B, Dai M, et al. Comorbid Diabetes Mellitus was Associated with Poorer Prognosis in Patients with COVID-19: A Retrospective Cohort Study [Internet]. 2020 mar [citado 29 de septiembre de 2021] p. 2020.03.24.20042358. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.24.20042358v1>

54. Chen Y, Wang Y, Fleming J, Yu Y, Gu Y, Liu C, et al. Active or latent tuberculosis increases susceptibility to COVID-19 and disease severity [Internet]. 2020 mar [citado 29 de septiembre de 2021] p. 2020.03.10.20033795. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.10.20033795v1>

55. Fu L, Fei J, Xu S, Xiang H-X, Xiang Y, Tan Z-X, et al. Acute liver injury and its association with death risk of patients with COVID-19: a hospital-based prospective case-cohort study [Internet]. 2020 abr [citado 29 de septiembre de 2021] p. 2020.04.02.20050997. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.02.20050997v1>

56. Cao W, Shi L, Chen L, Xu X, Wu Z. Clinical features and laboratory inspection of novel coronavirus pneumonia (COVID-19) in Xiangyang, Hubei [Internet]. 2020 feb [citado 29 de septiembre de 2021] p. 2020.02.23.20026963. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.23.20026963v1>



57. Ma K-L, Liu Z-H, Cao C-F, Liu M-K, Liao J, Zou J-B, et al. COVID-19 Myocarditis and Severity Factors: An Adult Cohort Study [Internet]. 2020 mar [citado 29 de septiembre de 2021] p. 2020.03.19.20034124. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.19.20034124v1>
58. Riccardo F, Ajelli M, Andrianou XD, Bella A, Del Manso M, Fabiani M, et al. Epidemiological characteristics of COVID-19 cases and estimates of the reproductive numbers 1 month into the epidemic, Italy, 28 January to 31 March 2020. Euro Surveill [Internet]. 10 de diciembre de 2020 [citado 29 de septiembre de 2021];25(49):2000790. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7730489/>
59. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study [Internet]. [citado 29 de septiembre de 2021]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7102538/>
60. Qu R, Ling Y, Zhang Y, Wei L, Chen X, Li X, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio is associated with prognosis in patients with coronavirus disease-19. J Med Virol [Internet]. 26 de marzo de 2020 [citado 29 de septiembre de 2021];10.1002/jmv.25767. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7228291/>
61. Li X, Wang L, Yan S, Yang F, Xiang L, Zhu J, et al. Clinical characteristics of 25 death cases with COVID-19: A retrospective review of medical records in a single medical center, Wuhan, China. Int J Infect Dis. mayo de 2020;94:128-32.
62. Liu Y, Sun W, Guo Y, Chen L, Zhang L, Zhao S, et al. Association between platelet parameters and mortality in coronavirus disease 2019: Retrospective cohort study. Platelets. 18 de mayo de 2020;31(4):490-6.
63. Liu Y, Du X, Chen J, Jin Y, Peng L, Wang HHX, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent risk factor for mortality in hospitalized patients with COVID-19. J Infect. julio de 2020;81(1):e6-12.
64. Cheng Y, Luo R, Wang K, Zhang M, Wang Z, Dong L, et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. Kidney Int. mayo de 2020;97(5):829-38.
65. Chen R, Liang W, Jiang M, Guan W, Zhan C, Wang T, et al. Risk Factors of Fatal Outcome in Hospitalized Subjects With Coronavirus Disease 2019 From a Nationwide Analysis in China. Chest. julio de 2020;158(1):97-105.
66. Gao L, Jiang D, Wen X-S, Cheng X-C, Sun M, He B, et al. Prognostic value of NT-proBNP in patients with severe COVID-19. Respir Res. 15 de abril de 2020;21(1):83.



67. Cui X, Zhao Z, Zhang T, Guo W, Guo W, Zheng J, et al. A systematic review and meta-analysis of children with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Med Virol* [Internet]. febrero de 2021 [citado 28 de septiembre de 2021];93(2):1057-69. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jmv.26398>
68. Wang J, Yuan X. Digestive system symptoms and function in children with COVID-19: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 19 de marzo de 2021;100(11):e24897.
69. Kornitzer J, Johnson J, Yang M, Pecor KW, Cohen N, Jiang C, et al. A Systematic Review of Characteristics Associated with COVID-19 in Children with Typical Presentation and with Multisystem Inflammatory Syndrome. *IJERPH* [Internet]. 4 de agosto de 2021 [citado 28 de septiembre de 2021];18(16):8269. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1660-4601/18/16/8269>

