

ARTÍCULO DE REVISIÓN

COVID-19, más allá de la enfermedad

Alzate Cuevas YV¹, Álvarez-Sánchez AP¹, Bejarano Avendaño LA^{2*}, Méndez Rodríguez IA³

¹Médica, Universidad Militar Nueva Granada. Bogotá. Colombia

²Estudiantes de la Facultad de Medicina, VIII semestre. Universidad Militar Nueva Granada. Bogotá. Colombia

³Maestría en Microbiología, Docente Enfermedades Infecciosas, Facultad de Medicina, Facultad de Ciencias.
Universidad Militar Nueva Granada. Bogotá. Colombia.

RESUMEN

Antecedentes: Desde el primer caso reportado de la COVID-19, enfermedad causada por el virus SARS-CoV-2, caracterizada por una presentación clínica variable cuyas principales manifestaciones son las respiratorias, generó un impacto no solo en la salud pública, sino también en los distintos campos que abarca la ciencia moderna, representando un reto para la investigación. Razón por la cual la presente revisión intenta sintetizar la información relevante acerca de la etiología, fisiopatología, clínica, diagnóstico y tratamiento de esta novedosa enfermedad; teniendo en cuenta el proceso dinámico de información el cual se actualiza en algunos aspectos de manera periódica.

Palabras clave: COVID-19, Coronavirus, Salud Global.

ABSTRACT

COVID-19, beyond the disease?

Background: Since the first case reported of COVID-19, disease caused by the SARS-CoV-2, has been characterized by a variable clinic presentation whose main manifestations are the respiratory ones, it created an impact not just in public health, but also in the different fields of modern science, representing a challenge for research. For this reason, the present review tries to synthesize the relevant information about the etiology, physiopathology, clinic presentation, diagnostic and treatment of this novel disease; taking into account the dynamic process of information which is updated in some aspects periodically.

Keywords: Covid-19, Coronavirus, Global Health.

Autor de correspondencia:
Bejarano Avendaño Laura Alejandra
laura.bejarano@unimilitar.edu.co

Como citar: Alzate Cuevas YV, Álvarez-Sánchez AP, Bejarano Avendaño LA, Méndez Rodríguez IA. COVID-19, más allá de la enfermedad. Rev Cuarzo. 2024;30(1): 14-25.

Recibido: 11 de octubre del 2022
Aceptado: 12 de noviembre del 2023
Publicado: 30 de junio del 2024

Doi: <https://doi.org/10.26752/cuarzo.v30.n1.664>



License crative
Commons

I. INTRODUCCIÓN

COVID-19, enfermedad reportada desde finales del 2019, es causada por el virus SARS-CoV-2, un nuevo coronavirus perteneciente a la familia Coronaviridae (1) dentro de la cual se encuentran otros virus asociados a brotes significativos de enfermedad en el este de Asia y el Oriente Medio (3).

Se caracteriza por presentar un amplio espectro de manifestaciones clínicas cuya principal es la sintomatología respiratoria; los síntomas comúnmente asociados son fiebre, tos, disnea, expectoración, cefalea, mialgias y fatiga (3). Esta enfermedad ha generado un impacto, no solo en la salud pública, sino también en los distintos campos que abarca la ciencia moderna, representando un reto para la investigación. Por lo tanto, el objetivo de este artículo es realizar una revisión de la literatura para sintetizar las características de la presentación de esta novedosa enfermedad, teniendo en cuenta el proceso dinámico de actualización de información al cual se encuentra sujeta de manera periódica.

II. METODOLOGÍA DE BÚSQUEDA

Se realizó la búsqueda de literatura desde el 30 de julio del 2020 hasta el 30 de marzo del 2021, en la base de datos de MEDLINE y ClinicalKey bajo diferentes fórmulas booleanas con base en los términos MeSH “SARS-CoV-2”, “epidemiology”, “Pneumonia”, “Pneumonia, Viral”, “pathophysiology”, y “COVID-19 Vaccines” y sus equivalentes en español “epidemiología”, “fisiopatología”, “neumonía”, “neumonía viral” y “vacunas contra la COVID-19”. Los criterios de inclusión para esta revisión fueron artículos originales, de revisión y reportes de caso publicados en español e inglés cuyo tema central fuera la enfermedad de la COVID-19 y que, además, presentaran sus características desde la etiología hasta el manejo; de igual manera, se incluyeron libros, artículos de revistas médicas y herramientas informativas virtuales del Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia, de la Organización Mundial de la Salud y la Organización Panamericana de la Salud. Con esta estrategia de búsqueda se obtuvieron inicialmente 75 artículos; se excluyeron todos los que no cumplían con los criterios, dando un total de 64 publicaciones que fueron consideradas apropiadas para el desarrollo de la revisión.

III. RESULTADOS

Etiología

El agente etiológico de la COVID-19 se reconoce como el virus del síndrome respiratorio agudo severo tipo 2 (SARS-CoV-2), un nuevo coronavirus que recibe este nombre por su similitud filogenética con el coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV) (1).

Taxonómicamente pertenece al orden *Nidovirales*, familia *Coronaviridae*, subfamilia *Orthocoronavirinae*, dentro de los cuales se diferencian 4 géneros: *alfa*, *beta*, *delta* y *gamma* (2) perteneciendo, el SARS-CoV-2, al género *Betacoronavirus* (3). De estos, se conoce que solo los coronavirus *alfa* y *beta* son patógenos para el ser humano, dentro de los cuales se encuentran HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-OC43 y HCoV-HKU1 (4), que provocan enfermedades con rangos diferentes de gravedad, representando el 10 a 30% de las infecciones del tracto respiratorio superior en adultos, por lo que se catalogan como endémicos a nivel mundial. Los otros dos coronavirus infecciosos para el hombre son el virus causante del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV) y el síndrome respiratorio severo (SARS-CoV) (2), el cual cobró importancia entre el 2002 y 2003, causando un brote global y una cifra de 774 personas fallecidas (5); resaltando que estos últimos son los de mayor relevancia clínica por sus altas tasas de morbi-mortalidad (4), a los cuales se agrega el nuevo coronavirus, SARS-CoV-2, como otro tipo del grupo de los altamente patógenos. (6). Según la clasificación internacional de los virus, la identificación de los coronavirus depende de la similitud en las secuencias de aminoácidos de los siete dominios codificados por el marco de lectura 1 ab (6). El SARS-CoV 2 comparte un 79.5% de su conformación genética con el SARS-CoV y tan solo 40% con MERS-CoV; respecto a la mortalidad, es mucho menor, aunque su tasa de transmisibilidad es notablemente mayor respecto a estos dos microorganismos mencionados. (7)

En cuanto a su estructura, tienen forma esférica o irregular, de aproximadamente 125 nm de diámetro (8) y cuentan con una envoltura lipídica rodeada por una corona de proteínas en forma de espícula (de ahí su nombre) (9); son virus RNA monocatenario de sentido positivo, cuyo genoma, con una longitud entre 26 a 32 Kb (6) y un contenido de G+C del 38% en el caso del SARS-CoV-2 (4), codifica las proteínas estructurales de membrana M, envoltura (E), de la nucleocápside (N) y una de las más importantes en el proceso de invasión celular, la proteína espiculada (S, spike) (10), 16 proteínas no estructurales (nsp 1-16) involucradas en la replicación y transcripción viral y ocho proteínas accesorias (1a, 3 b, p6, 7a, 8b, 9b y ORF14) que juegan un papel importante en el ensamblaje de las partículas virales (6), además, resaltar el hecho de que carece del gen de la hemaglutinina- esterasa, típica de los de los beta coronavirus del linaje A. (11)

Epidemiología

El nuevo coronavirus se ha convertido en una amenaza a la salud mundial. El número de casos ha ido incrementando desde su primer reporte en Diciembre del 2019 en Wuhan, China, en donde comenzó su difusión desde el mercado mayorista de mariscos de Huanan (1). Para el 1 de octubre de 2020 había causado 1.009.270 muertes, con un total de 33,722,075 casos confirmados, donde geográficamente predominaban las Américas con 16,624,745 casos y el Sureste Asiático con 7,071,811. Para el 6 de febrero del 2021 los casos confirmados

a nivel mundial ascendieron a 104,370,550; así como el número de fallecimientos que para ese momento se encontraba en 2,271,180. (12)

En Colombia, el 6 de marzo de 2020, en Bogotá, el Ministerio de Salud y Protección Social confirmó el primer caso de la COVID-19 en el territorio nacional tras el conocimiento de los resultados de los análisis practicados a una paciente de 19 años procedente de Milán, Italia, quien presentó síntomas y acudió a los servicios de salud para la toma de muestras respectivas. (13). Desde ese momento, el país ha evidenciado un crecimiento exponencial en el número de casos positivos y fallecidos.

El seguimiento diario del brote en Colombia realizado por el grupo de profundización en Epidemiología de la Facultad de Medicina de la Universidad Militar Nueva Granada, epidemiólogos de la Sociedad de Cirugía de Bogotá Hospital San José, de la Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud reportó, para el 30 de Septiembre del 2020, que el total de sujetos positivos era de 829.679, es decir, 16.909 positivos por millón de colombianos, lo cual indicó la duplicación del número de casos positivos en los 50 días previos. (14) (10) En el mismo reporte se evidencia una prevalencia similar respecto a las comorbilidades de los pacientes, dentro de las cuales se encuentra la hipertensión arterial, diabetes mellitus, trastornos respiratorios, cardíacos y obesidad. (14).

Para la misma fecha, la Organización Panamericana de la Salud (OPS) registró la tasa de incidencia nacional en 1.647,1 casos por cada 100.000 habitantes, y reportó a los departamentos y/o distritos que superaron la tasa nacional en el respectivo orden: Bogotá (3.476,3), Amazonas (2.067,6), Santa Marta (1.879,1), Guainía (1.726,0), Antioquia (1.723,8), y Vaupés (1.719,9) (15). Para el 2 de febrero del 2021, se reportaron 2,114,597 casos confirmados, dando una tasa de incidencia nacional de 4.197,9 casos por cada 100.000 habitantes, con un total de 10.091 casos reportados solo en las últimas 24 horas; una cifra considerablemente mayor a la registrada el 30 de septiembre del 2020. A su vez, se registraron 54.576 fallecimientos a causa de esta enfermedad. (16).

La mayoría de los casos han sido reportados en adultos, aunque también hay reportes de infecciones pediátricas. Del mismo modo, el riesgo de desarrollar una forma severa de la enfermedad incrementa con la edad. Por ejemplo, en Estados Unidos el 94% de las muertes ocurrieron en mayores de 50 años. (17).

Para finales de Julio del 2020, la mortalidad total por grupo etario se podía ver reflejada en los siguientes porcentajes: 0 a 49 años: 5.1%; 50 a 64 años: 15.3%; 65 a 74 años: 21%; 75 a 84 años: 26.4%; e igual o mayor a 85 años: 32.1%. (17).

En cuanto a los factores de riesgo para mortalidad intrahospitalaria, en un principio, fueron estudiados a partir de datos obtenidos de dos hospitales en Wuhan, China. La edad avanzada, una alta puntuación en la escala SOFA y un valor de Dímero D $>1 \mu\text{g/mL}$ al ingreso demostraron ser factores de riesgo a partir de un análisis de multivariantes. Los análisis con

una única variable consideraron a la enfermedad arterial coronaria, la diabetes mellitus y la hipertensión como factores de riesgo. (10).

En un estudio observacional retrospectivo realizado a 85 pacientes que fallecieron por COVID-19 en Wuhan, la mayoría fueron hombres mayores de 50 años que padecían de enfermedades crónicas no transmisibles como hipertensión (37.6%), diabetes (22.4%) y enfermedad arterial coronaria (11.8%); además se encontró como principal causa de mortalidad a la falla multiorgánica presentada como falla respiratoria, shock y síndrome de dificultad respiratoria aguda. (18).

En julio del 2020, una revisión realizada por THAPA, K. y colaboradores (19), demostró que en una población de 22,753 pacientes positivos para COVID-19, de diferentes nacionalidades, el 42.3% no tenían ningún tipo de comorbilidad crónica, mientras que el 57.7% padecían de 1 o más comorbilidades. Las principales reportadas fueron hipertensión arterial (27.4%), diabetes (17.4%), enfermedad cardiovascular (8.9%), EPOC (7.5%), cáncer (3.5%), enfermedad renal crónica (2.6%), y otras (15.5%). Así como en otra población con características similares, pero consistente en 13050 pacientes, se encontró hipertensión arterial (33.1%), diabetes (21%), enfermedad cardiovascular (10.7%), EPOC (9.1%), cáncer (3%), enfermedad renal crónica (4.3%), y otras (18.8%). (19).

Respecto a la transmisión temprana de la COVID-19, un estudio reveló que el periodo de incubación promedio era de 5.2 días (20), resultado similar al obtenido en el estudio de Backer y colaboradores donde se estableció, de un total de 88 casos confirmados, un promedio de 6.4 días. (21)

Para determinar la transmisibilidad intrínseca el parámetro más importante es el número reproductivo, que, basándose en el contexto epidemiológico y los datos obtenidos, hasta el momento siguen un crecimiento exponencial. Diferentes modelos han estimado el número básico de reproducción entre 2.24 y 3.58 a partir de la progresión clínica de la enfermedad, el cual sería ligeramente mayor que el de SARS CoV. (20).

Fisiopatología

La transmisión del SARS-CoV 2 tiene una amplia gama de mecanismos, a diferencia del SARS-CoV que es solo por contacto directo con gotas respiratorias, cuenta también con diseminación a través de aerosoles en espacios cerrados, por excreción en orina, contacto con fómites estando aún en estudio la posibilidad de la transmisión vertical (madre-feto) y la transmisión fecal-oral. (6).

Debido a las manifestaciones clínicas durante el curso de la enfermedad de la COVID 19, se ha reafirmado el hecho de que el tropismo primario del virus es a nivel pulmonar, característica que depende de la susceptibilidad y la permisibilidad que tiene la célula huésped específica. Esto se asocia al hecho de que la vía aérea es la puerta de entrada, por sus mecanismos de transmisión descritos anteriormente, donde se establece que las células diana principales son: las células

epiteliales, las endoteliales y los macrófagos alveolares, con quienes establece el primer contacto. (22).

El ciclo del virus inicia con la invasión celular a través de la unión de la proteína spike (S), mediante la subunidad s1, a la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) localizada sobre todo a nivel pulmonar, renal y cardíaco, a quien utiliza como receptor, al igual que el SARS-CoV, aunque con una afinidad de hasta 10 a 20 veces mayor que la de este último. (8) Una vez dentro de la célula el material genético es liberado al citosol donde pasa por el proceso de traducción a proteínas de replicación desde los marcos de lectura abierto 1 a y b, las poliproteínas 1a y 1ab (pp1a y pp1ab), que continúan su maduración a través de múltiples escisiones hasta convertirse en proteínas no estructurales (nsps) individuales, encargadas de mediar la replicación viral junto con la ARN-polimerasa viral dentro de vesículas de doble membrana inducidas por el SARS-CoV 2, derivadas del retículo endoplásmico; siguiente a esto continúa el proceso de traducción donde se producen las proteínas estructurales y accesorias que finalmente dan origen a la partícula viral y son liberadas. (22).

Luego de la invasión celular, gracias a la expresión de los receptores ACE 2 en los macrófagos y células dendríticas hay reconocimiento por el sistema inmune; la respuesta innata es efectuada por las células dendríticas, localizadas bajo el epitelio respiratorio, y los macrófagos, ubicados en el lado apical del mismo epitelio, que mediante la fagocitosis de células apoptóticas infectadas con el virus defienden el organismo frente al daño potencial dando cabida a la respuesta inmune adaptativa. Inicialmente debe ocurrir la presentación antigénica a los linfocitos T mediante estas células que además son presentadoras. (10).

Aunque se ha asociado que el receptor funcional es la enzima convertidora de angiotensina 2, este no ha sido el único identificado; el virus puede unirse también a la molécula de adhesión DC-SIGN de las células dendríticas y los macrófagos, que se expresa altamente en estos grupos celulares. Independiente del mecanismo, las células presentadoras llegan a los nódulos linfáticos para realizar la presentación; los linfocitos T CD4⁺ activan a los linfocitos B para iniciar la producción de anticuerpos específicos, mientras que los linfocitos T CD8⁺ inducen citotoxicidad en las células infectadas. (10).

Los estados proinflamatorios observados en los pacientes con enfermedad severa han mostrado hallazgos como linfopenia, sobre todo de las células T; en estos casos, se han reportado niveles elevados de la concentración de citocinas proinflamatorias, dentro de las cuales se encuentran las interleucinas 6 y 10, factor estimulante de colonia granulocítica (G-CSF), proteína 1 quimiotáctica de monocitos, proteína inflamatoria macrofagocitaria 1 alfa y factor de necrosis tumoral. (10) Algunos estudios in vitro han mostrado que durante las fases tempranas de la infección hay cierto retraso en la acción efectuada por las células epiteliales del tracto respiratorio, las células dendríticas y los macrófagos; siguiente a esto, hay una liberación lenta de factores antivirales de interferones y altos niveles de citocinas inflamatorias como la

IL- 1 β , IL-6, factor de necrosis tumoral y quimiocinas, siendo estos niveles más altos en los pacientes clasificados como con enfermedad severa en comparación a los de leve y moderada severidad; esta producción aumentada, aunque tardía, genera un desbalance en la respuesta inmune atrayendo rápidamente neutrófilos y monocitos, lo que lleva a un infiltrado inflamatorio excesivo en el tejido pulmonar y así generando el daño tisular. (23).

De esta manera, se puede agrupar la fisiopatología en 2 procesos interrelacionados: un efecto citopático y una respuesta inflamatoria no regulada del huésped; estos dos son los que establecen las tres etapas de la enfermedad. La primera es la fase temprana, resultado de la replicación viral que media el efecto citopático generando la activación la inmunidad innata; aquí es donde la clínica del paciente se presenta con un cuadro leve consistente en síntomas inespecíficos como tos, astenia, adinamia, cefalea, fiebre, entre otros que se puede acompañar de linfopenia, elevación del dímero D y LDH. Luego inicia el segundo estadio que es la fase pulmonar donde la respuesta inmune adaptativa es el principal mediador; aunque hay disminución de la viremia, es en esta fase donde se inicia la cascada proinflamatoria que genera el daño tisular, representado con un aumento del compromiso respiratorio que puede terminar en insuficiencia respiratoria con empeoramiento de la linfopenia, elevación moderada de PCR y de las transaminasas, y finalmente el tercer estadio que consiste en una fase proinflamatoria que puede desencadenar una insuficiencia multiorgánica fulminante que refleja la falta de regulación de la respuesta inmune desencadenando, una tormenta de citoquinas. (24).

Tanto la fisiopatología como sus manifestaciones clínicas se ven modificadas, junto a la gravedad y pronóstico, si el paciente presenta comorbilidades, siendo las cardiovasculares las de mayor frecuencia (25). Dentro de estas se encuentra la hipertensión arterial, enfermedad crónica no transmisible, definida, según el Colegio Americano de Cardiología y la Asociación Americana del Corazón, como el hallazgo confirmado de una presión arterial sistólica mayor o igual a 130 mmHg y/o una presión diastólica mayor o igual a 80 mmHg. (26,27).

La hipertensión arterial se ha asociado con un aumento en la severidad y mortalidad en los pacientes que contraen la infección con el virus del SARS-CoV-2, sobre todo en los pacientes mayores de 60 años. En el estudio llevado a cabo por Lippi, se demostró que los pacientes con esta comorbilidad tienen hasta 2.5 veces más de riesgo de desarrollar una forma severa de la infección y de fallecer por COVID 19; aunque, a su vez, demostraron que dicha asociación es menor comparada con otras comorbilidades como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica o la enfermedad renal crónica, a las cuales se les atribuye complicaciones importantes. (28).

Manifestaciones clínicas

El periodo de incubación de la enfermedad suele ser, aproximadamente, de 14 días después de la exposición al virus, aunque puede ser menor, como se observó en el estudio

realizado por Guan et al, en 1099 pacientes con COVID-19 sintomático confirmado, provenientes de 30 provincias, regiones autónomas y municipios de la China continental, en quienes el periodo de incubación promedio fue de 4 días. (29) Una de las características de la COVID-19 es la diversidad que se evidencia en su presentación clínica. Puede ir desde una infección por completo asintomática hasta un cuadro de falla respiratoria severa. Resulta importante mencionar que, como se evidenció en un estudio de cohorte realizado en Vò Euganeo, Italia, la mayoría de los pacientes sintomáticos y que desarrollaron un patrón clínico severo tenían alguna condición médica preexistente (hipertensión, diabetes mellitus, enfermedades cardiovasculares, entre otras). (30).

Los síntomas predominantes en todos los pacientes comprenden fiebre y tos, pero suelen acompañarse de disnea, mialgia, fatiga, producción de esputo, dolor de garganta, cefalea, conjuntivitis y manifestaciones gastrointestinales como náusea y diarrea, la cual puede estar presente en 20-25% de los pacientes. (30,31). A diferencia del SARS, en el cual se podían diferenciar dos estadios clínicos específicos a medida que progresaba la enfermedad, en COVID-19 se requieren mayores estudios para poder definir un comportamiento similar. Sin embargo, se ha demostrado que la primera semana es similar, coincidiendo con el aumento progresivo de la carga viral, y que el segundo estadio podría corresponder a la aparición del compromiso bilateral del tracto respiratorio inferior, observado en más del 72% de los pacientes a través de 9 estudios con más de 500 pacientes, junto con tos seca, disnea y hallazgos de opacidades en vidrio esmerilado en la radiografía de tórax. (31).

Por otro lado, en un artículo publicado por Li et al (32), se creó una hipótesis en la que se expone el posible neuro tropismo del virus secundario a un potencial neuro invasivo, y con esto, la tentativa explicación de la hiposmia y disgeusia reportada en varios pacientes con COVID-19 confirmado. Sin embargo, esto no está del todo definido, a pesar de que en un metaanálisis de estudios observacionales la prevalencia estimada de anormalidades en el olfato y el gusto fue de 52% y 44%, respectivamente. (33)

Las manifestaciones dermatológicas aún no están bien caracterizadas; se han encontrado reportes de erupciones maculopapulares, urticariales y vesiculares, así como reportes de livedo reticularis transitorio. (34) Esta última suele aparecer de forma unilateral en los muslos asociada a microtrombosis y acrocianosis. (35,36).

Complicaciones

A pesar de que la mayoría de los pacientes suelen cursar una clínica leve, un pequeño porcentaje evoluciona a complicaciones severas que pueden poner en riesgo la vida. En la población pediátrica una complicación habitual es el denominado MIS-C (en inglés: *Multisystem inflammatory syndrome in children*), un síndrome inflamatorio multisistémico cuyo caso preliminar se define como todo niño y adolescente de 0 a 19 años con fiebre desde hace 3 días o más, asociada a elevación de marcadores de inflamación, ausencia de otra posible causa microbiana evidente de inflamación,

pruebas antigénicas, serológicas o de RT-PCR positivas para COVID-19 o posible contacto con un enfermo de COVID-19, Y que además cumpla con dos de los siguientes criterios: (37).

- Erupción cutánea o conjuntivitis no purulenta bilateral o signos de inflamación mucocutánea (boca, manos o pies).
- Hipotensión o choque.
- Características de disfunción miocárdica, pericarditis, valvulitis o anomalías coronarias (incluidos signos ecocardiográficos o valores elevados de troponina/NT-proBNP).
- Pruebas de coagulopatía (a partir del TP, el TTPa o de valores elevados de dímero D).
- Problemas gastrointestinales agudos (diarrea, vómito o dolor abdominal).

De acuerdo a lo documentado por la Organización Panamericana de la Salud, 5% de los pacientes desarrollan cuadros clínicos críticos presentando una o más de las siguientes complicaciones: insuficiencia respiratoria, síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), sepsis y choque séptico, tromboembolismo y alteraciones de coagulación, y falla multiorgánica (insuficiencia renal aguda, insuficiencia hepática, insuficiencia cardíaca, shock cardiogénico, miocarditis, accidente cerebrovascular, etc.)(38).

Las principales complicaciones reportadas comprenden las relacionadas con el sistema respiratorio, sin embargo, las complicaciones neurológicas como el delirio, la encefalopatía, el accidente cerebrovascular y la meningoencefalitis son cada vez más frecuentes; de hecho, se han documentado complicaciones neurológicas en completa ausencia de algún tipo de complicación respiratoria. (38)

Diagnóstico

La clínica y las pruebas diagnósticas son las que dan estructura para el establecimiento del diagnóstico. La aproximación de primera línea consiste en métodos moleculares para confirmar los casos sospechosos; dentro de estos, la amplificación de ácidos nucleicos es la principal (1). Esta se realiza con pruebas como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en tiempo real que detecta las secuencias únicas de ARN de los genes virales N, S, E entre otros (39), su rendimiento cuenta con una sensibilidad de aproximadamente un 80% y una especificidad que se acerca al 99%; sin embargo, cabe resaltar que la detección en muestras de origen respiratorio disminuye progresivamente una vez inician los síntomas (39) por lo que la obtención de un resultado negativo no implica la ausencia de la infección, requiriendo una nueva prueba; esta se realiza mediante la obtención de muestras de la vía aérea superior a través del hisopado ya sea de la mucosa naso u orofaríngea (método de preferencia). (30).

Por otro lado, las pruebas serológicas que detectan los anticuerpos contra el SARS-Cov 2 (IgM/IgG) por técnicas como ELISA o inmunocromatografía presentan un margen de

error de aproximadamente 3%, por esto, requiere que sean muestras pareadas, es decir, que sean tomadas tanto en la fase aguda como en la fase convaleciente, donde teniendo en cuenta el curso natural de la respuesta inmune se sugiere realizar su toma hacia el día 14 tras el inicio del cuadro sintomatológico, aunque, no se recomienda realizar el diagnóstico mediante este método ya que su rendimiento todavía se encuentra en estudio (39). Junto con la detección vírica directa, detección antigénica o las pruebas serológicas el cuadro sindromático de COVID-19 se puede ver acompañado de varios hallazgos en otros tipos de estudios diagnósticos como:

- **Paraclínicos:** Las anormalidades de los laboratorios clínicos pueden variar dependiendo de las comorbilidades que presentan los pacientes, así como el grado de compromiso de la enfermedad. A pesar de esto, hay ciertos parámetros que se reportan como alterados en la mayoría de los pacientes, y que corresponden a: hipoalbuminemia, elevación de marcadores inflamatorios (PCR, LDH, VSG), leucocitopenia, linfocitopenia, trombocitopenia, elevación de transaminasas y creatin quinasa, y leve hiponatremia e hipokalemia. (31).
- **Hallazgos imagenológicos:** Debido al principal compromiso del sistema respiratorio la tomografía computarizada (TC) resulta altamente recomendada en los casos de sospecha de COVID-19, tanto para la valoración inicial como para el seguimiento de estos pacientes. En los estadios tempranos de la enfermedad la radiografía de tórax tiene poco valor diagnóstico, mientras que se pueden encontrar hallazgos en la TC incluso antes de la aparición de los síntomas. (40).

Dentro de los principales hallazgos en la TC encontramos:

1. Opacificaciones en vidrio esmerilado en un 88% de los casos con distribución bilateral (87.5%), periférica (76%) o multilobar (78.8%).
2. Combinación de opacidades en vidrio esmerilado y consolidaciones.
3. Engrosamiento del septo interlobular.
4. Bronquiectasias.
5. Engrosamiento pleural.

En un estudio prospectivo realizado en Wuhan en 41 pacientes hospitalizados el 100% tuvo hallazgos tomográficos sugestivos de neumonía, de los cuales el 98% presentó compromiso bilateral, y de los pacientes admitidos a UCI el hallazgo más común correspondió a múltiples consolidaciones lobares y subsegmentarias. (41).

Unos meses después de la aparición de la enfermedad a nivel mundial, se contó con la cantidad suficiente de casos para crear una clasificación imagenológica dependiendo del estadio en que se encontraba el paciente durante la historia natural del compromiso pulmonar. Fue creada por Jin et al, y habla de 5 estadios: ultra-temprano, temprano, rápida progresión, consolidación y etapa de disipación. (42).

En el ultra-temprano, que hace referencia a un estadio asintomático comprendido en las primeras 2 semanas desde la exposición al SARS-Cov-2, la tomografía puede mostrar una o múltiples opacidades focales en vidrio esmerilado, consolidaciones en parche, nódulos pulmonares rodeados por un patrón en vidrio esmerilado y broncogramas aéreos. (42).

El estadio temprano se caracteriza por la presentación sintomática temprana, en la cual, hallazgos como opacidades únicas o múltiples en vidrio esmerilado, o dichas opacidades en combinación con un engrosamiento septal interlobular, comprenden las principales imágenes encontradas (42).

En el estudio de rápida progresión, correspondiente al período de 3 a 7 días de presentación sintomática, los hallazgos a la TC comprenden consolidaciones grandes y broncogramas aéreos. (42).

En la etapa de consolidación, el cual hace referencia a la segunda semana desde el inicio de los síntomas, se puede encontrar una disminución en la densidad y el tamaño de las consolidaciones previamente encontradas. Cuando el tiempo transcurrido desde el inicio del cuadro corresponde a 2-3 semanas, el paciente entra en la etapa de disipación, donde se pueden observar consolidaciones dispersas en parche, opacidades reticulares, engrosamiento de la pared bronquial y engrosamiento del septo interlobular. (42)

Tratamiento

A lo largo del año 2020, el SARS-CoV-2 ha traído consigo innumerables ensayos clínicos por parte de toda la comunidad científica con el fin de encontrar un tratamiento efectivo y eficaz contra la COVID-19. Los reportes publicados por las diferentes revistas médicas son casi diarios, sin embargo, el hallazgo definitivo de una cura aún es un objetivo en progreso. La aplicación de los esquemas y algoritmos de tratamiento depende de la clasificación de la gravedad del cuadro que cursa el paciente, por lo tanto, a continuación, se describirán algunos de los protocolos usados en la actualidad para el tratamiento de la enfermedad, que comprende el aseguramiento de un adecuado soporte de oxigenación y hemodinámico durante la fase aguda de la patología, y la prevención del desarrollo de posibles complicaciones y/o secuelas. (17).

La principal acción por tomar cuando un paciente es diagnosticado con la COVID-19 consiste en el aislamiento, con el fin de evitar la transmisión del virus a otros pacientes, a los familiares y al personal de salud. Cualquier paciente con pruebas diagnósticas positivas, se encuentre sintomático o no, debe aislarse, así como cualquier persona que haya estado en contacto estrecho con este. En los casos leves, el aislamiento en casa resulta la mejor opción, acompañado de una adecuada hidratación y alimentación, así como de medidas generales que ayuden al control de síntomas como fiebre, odinofagia y tos. La necesidad de mantener al paciente bajo observación y monitoreo continuo en una habitación de hospitalización cerrada se puede reservar para casos más graves, y el ingreso a las unidades de cuidado intensivo (UCI) estaría indicado en

caso de que el paciente cumpla con criterios críticos de enfermedad del tracto respiratorio como taquipnea, dificultad respiratoria severa u oxigenación inadecuada, así como la presencia de alguna complicación severa como shock séptico o síndrome de dificultad respiratoria aguda. (17,30).

Frente al tratamiento farmacológico, aún no se cuenta con alguna opción definitiva, sin embargo, gracias a los distintos ensayos clínicos realizados frente a antivirales, antiinflamatorios e inmunomoduladores, se han podido concluir ciertos conceptos que ayudan a la mejoría de la práctica clínica. (30).

El uso de esteroides es uno de los grandes ejemplos pues se ha demostrado que el uso de estos fármacos para tratar el SARS-CoV y MERS-CoV se asocia a un incremento en la mortalidad e incremento en la adquisición de infecciones secundarias y complicaciones como psicosis, hiperglucemia, retraso en la tasa de aclaramiento viral y un aumento en su tasa de mutación; sin embargo, debido a que no se cuenta con evidencia conclusiva que apoye el uso de esteroides, resulta necesario la valoración de la relación riesgo-beneficio, individualizando cada uno de los casos, para considerar su uso con la menor dosis y la menor duración de tratamiento posible. (5,30).

La guía de tratamiento y manejo de pacientes con COVID-19 de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América, publicó, en el mes de septiembre del 2020, una serie de recomendaciones dentro de las cuales se menciona que el uso de los glucocorticoides aporta mejores resultados que el no usarlos en caso de paciente hospitalizado con la COVID-19 severa (en ese caso se recomienda el uso de dexametasona 6 mg endovenosos por 10 días, o hasta el alta si esta ocurre antes). (43).

La terapia de anticoagulación se recomienda en pacientes que se encuentren en las fases iniciales de la enfermedad y que además cuenten con un valor de Dímero D 4 veces por encima del valor normal, debido a que la infección y el consecuente proceso inflamatorio pueden generar un incremento en el riesgo de eventos isquémicos y de instauración de una coagulación intravascular diseminada secundarias a una sobreactivación de la coagulación. (44).

Frente al tratamiento antiviral se han realizado estudios en modelos in-vitro y en animales, así como también se han tenido en cuenta las evidencias anecdóticas obtenidas de ciertos pacientes (30). Uno de los últimos reportes publicados trata de un estudio doble-ciego, aleatorizado, realizado en 1033 pacientes en donde se comparó el efecto del tratamiento combinado de Baricitinib en asociación con Remdesivir frente al uso de únicamente Remdesivir. Este concluyó que el uso de la terapia combinada fue superior al tratamiento único con Remdesivir pues disminuyó el tiempo de recuperación y aceleró la mejoría clínica de los pacientes, sobre todo en aquellos que recibieron oxígeno de alto flujo y ventilación no invasiva. (45).

Otro tipo de tratamiento que resulta importante mencionar es el anticuerpo monoclonal Bamlanivimab, el cual fue autorizado en noviembre del 2020 por parte de la Administración de Alimentos y Medicamentos de los E.E.U.U (FDA, por sus siglas en inglés), para usarlo de manera experimental frente al SARS-CoV-2 en pacientes mayores de 12 años, que pesen al menos 40 kilogramos y que tengan alto riesgo de ser hospitalizados y evolucionar a Covid-19 grave. (46).

Por otro lado, la inmunización activa frente al SARS-CoV-2 se ha venido estudiando y experimentando casi desde el mismo momento en que se declararon las primeras alertas sanitarias. En agosto del 2020 el *New England Journal of Medicine* (47) publicó un reporte preliminar acerca de un estudio de fase 1 con la vacuna mRNA-1273 contra el SARS-CoV-2 con la cual, tras su aplicación a 45 adultos sanos entre los 18 y 55 años, se encontró una mayor respuesta de anticuerpos anti-S-2P a mayor dosis aplicada (40,227 con 25- μ g, 109,209 con 100- μ g y 213,526 con 250- μ g). El número de anticuerpos ascendió con la aplicación de la segunda dosis, así como la cantidad de eventos adversos reportados por parte de los participantes que incluían fatiga, cefalea, mialgia, y dolor en el sitio de aplicación. (47).

El 2 de diciembre del mismo año el laboratorio *Pfizer, Inc.* (48) publicó la noticia de que el Medicines & Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA) en el Reino Unido autorizó temporalmente el uso de emergencia de la vacuna contra la COVID-19 desarrollada por Pfizer Inc. y BioTech SE (BNT162b2), como parte de la fase 3 del estudio que se venía llevando a cabo con esta vacuna (48). Para el 10 de diciembre, tan solo 8 días después, Pfizer publicó resultados de la fase 3 del ensayo que se encuentra desarrollando. Para ese momento contaba con 43,448 participantes de los cuales la mitad recibió la vacuna y la otra mitad un placebo, mostrando adecuada tolerancia y un 95% de eficacia en prevenir el COVID-19 en aquellos sin infección previa 7 días o más después de aplicada la segunda dosis. (49).

Tras la autorización en Reino Unido, la aplicación de la vacuna dio luz verde a nivel universal, tanto así que para el 11 de enero del 2021 más de 29 millones de vacunas habían sido aplicadas en 43 países, de las cuales 9.27 millones de dosis habían sido aplicadas en Estados Unidos (El 36% de las vacunas totales de las cuales dispone el país), lo que corresponde a 2.8 dosis por cada 100 personas (50). A tan solo unos días de cumplir un mes desde este reporte (5 de febrero del 2021), el número de dosis aplicadas ascendió a 124 millones en 73 países, de las cuales 38.5 millones corresponden a las aplicadas únicamente en Estado Unidos, lo que corresponde al 66% de las vacunas con las que dispone el país. (50).

Al igual que esta vacuna, hay otras que se encuentran en desarrollo y en distintas fases de experimentación, y se han ido implementando alrededor del mundo, como se puede observar en la tabla 1. (51-64).

Tabla 1. Vacunas disponibles contra el SARS-CoV-2

cifras de contagio convirtieron a esta patología en la primera

Nombre	Pfizer - BioNTech BNT162b2	AstraZeneca AZD1222	Sinovac Life Science CoronaVac	Janssen/Johnson & Johnson Ad26.COV2.S	The Gamaleya National Center Sputnik V
Tipo de Vacuna	mRNA	Vector viral no replicante, utiliza un adenovirus de chimpancé.	Virus inactivado, derivado de la cepa CZ02 de coronavirus.	Vacuna de vector recombinante, utiliza un adenovirus.	Vacuna de vectores adenovirales humanos
Dosificación	2 dosis separadas por un intervalo de 21 días.	2 dosis separadas por intervalos de 4 a 12 semanas. (recomendado en 28 días)	2 dosis separadas por un intervalo de 4 semanas (0, 28 días).	1 dosis, aunque estudio de 2 dosis separadas por un intervalo de 2 meses.	2 dosis separadas por un intervalo de 21 días.
Resultados	-Registró una efectividad del 95% en la prevención de casos de Covid-19 confirmados en laboratorio en personas sin evidencia de infecciones previas.	-Se reportó efectividad del 76% en la prevención de infección sintomática por 3 meses luego de la primera dosis -Registra disminución de la transmisión en un 67%	-Se encontraron tasas de seroconversión mayores al 90%. -Induce una respuesta humoral contra el SARS-CoV-2, razón por la cual se empezó con la fase 3 del ensayo en Brasil, Indonesia y Turquía.	-Registra una protección frente a la COVID-19 moderada o severa de 72% en EE.UU., 66% en Latinoamérica y 57% en Sudáfrica, luego de 28 días de vacunación. -Se reportó un 85% de efectividad en la prevención de casos severos.	-Se ha determinado una eficacia de la vacuna del 91,6% en base a los datos de 19.866 voluntarios que recibieron la primera y segunda inyección.
Efectos Secundarios	Locales: dolor, hinchazón y enrojecimiento en la zona de aplicación. Sistémicos: fiebre, escalofríos, cansancio, cefalea, mialgia, artralgia, náuseas y linfadenopatías.	Sensibilidad en lugar de aplicación, cefalea, fatiga, mialgias, malestar general, pírexia, artralgia, náuseas, emesis. (Leves a moderados)	Dolor, linfadenopatía local en el sitio de aplicación, reacciones cutáneas (erupciones alérgicas, púrpura), convulsiones (con o sin fiebres).	Cefalea, mialgia, dolor en el lugar de la inyección, fatiga, fiebre, mialgias	Fiebre, cefalea, mialgias, reacción local en el sitio de aplicación, síntomas gastrointestinales, lipotimia.

Elaboración propia de los autores con base a referencias (51-64)

Secuelas

Como resultado del proceso fisiopatológico de la enfermedad, ciertos órganos y sistemas pueden sufrir daños o lesiones irreparables las cuales determinarán el origen de secuelas, ya sean transitorias o crónicas. Aquellos pacientes que desarrollan cuadros clínicos graves tienen como principal secuela el desarrollo de fibrosis pulmonar, debido a que, durante la fase aguda de la infección, el daño pulmonar causa edema, desprendimiento alveolar de células epiteliales y depósito de material hialino; todo lo anterior, permite que para la cuarta a quinta semana desde el inicio de la patología se evidencian signos de fibrosis, con depósito de fibrina e infiltración de células inflamatorias y fibroblastos (38).

Dentro de las secuelas del sistema cardiovascular podemos encontrar miocarditis relacionada a infección, reducción de la función sistólica y arritmias, y dada la gravedad de estas manifestaciones la morbilidad y letalidad de la enfermedad podrían ser altas, más aún en aquellos pacientes con alguna comorbilidad cardiovascular de base. Así mismo, el deterioro cognitivo a largo plazo, evidenciado como déficit de memoria, déficit de atención, alteración en la velocidad de procesamiento y funcionamiento, hace parte de las posibles secuelas neuropsiquiátricas reportadas en pacientes con casos graves de la COVID-19 secundarias a la respuesta inflamatoria sistémica (38).

IV. DISCUSIÓN

A la COVID-19, producida por el SARS-CoV-2, se le ha conferido una gran preocupación mundial dada su alta tasa de transmisibilidad, la cual ha resultado mayor respecto al SARS-CoV y al MERS-CoV, dos microorganismos que en años previos generaron brotes globales con altas tasas de morbilidad y mortalidad. (2,7).

El incremento progresivo e indiscutiblemente veloz de las

pandemia del siglo XXI, cuyo comienzo tuvo lugar en Wuhan,

China, pero cuyas repercusiones ya se pueden encontrar en países latinoamericanos, que se encuentran a kilómetros de distancia de su país de origen (1).

Dentro de los principales factores de riesgo para esta patología encontramos la presencia de comorbilidades tales como hipertensión arterial, diabetes mellitus y obesidad; datos que generan preocupación dado que hoy en día un gran número de la población mundial vive día a día con estos diagnósticos. A su vez, dentro de los factores de riesgo intrahospitalarios resaltan la obtención de un alto puntaje en la escala SOFA, así como un valor de Dímero D mayor a $>1 \mu\text{g/mL}$. (10, 14).

Las manifestaciones clínicas dependen en gran medida de la susceptibilidad y la permisibilidad de las células huésped específicas en el individuo infectado (22), esto explica los cuadros asintomáticos de varios pacientes, y la manera en que difieren de los cuadros de neumonía, gastroenteritis, encefalitis y hasta falla respiratoria de otros individuos. Sin embargo, y pesar de esta diversidad clínica, se lograron identificar los síntomas predominantes que comprenden fiebre, tos, disnea, mialgia, fatiga, odinofagia, cefalea, náusea y diarrea. (30,31).

El diagnóstico principal y confirmatorio se basa en la identificación molecular del material genético del agente etiológico mediante PCR en tiempo real, aunque el diagnóstico a partir de pruebas serológicas basado en detección de anticuerpos también se ha convertido en una herramienta muy útil para las distintas entidades de salud. (39).

El aislamiento y manejo sintomático del cuadro clínico se reserva para casos leves. Aquellos pacientes con mayor compromiso de salud pueden requerir ingreso hospitalario y hasta traslado a una UCI (17,30). Dentro del manejo

farmacológico se encuentran los corticosteroides, la terapia de anticoagulación y los antivirales tales como el Baricitinib y

el Remdesivir. (30, 44).

Los múltiples mecanismos de transmisión con los que cuenta este virus incrementan el grado de dificultad para prevenir la infección, es por esto que estrategias preventivas, tal como lo es la inmunización activa, principalmente realizada con ejemplares de Pfizer, AstraZeneca, Sinovac y Janssen, se convirtió en la principal herramienta para combatir al SARS-CoV-2, por lo que los gobiernos de múltiples países a lo largo de todos los continentes han desarrollado políticas públicas cuyo objetivo principal se fundamenta en lograr el mayor porcentaje de población inmunizada posible. (48, 50, 55).

V. CONCLUSIONES

El SARS-CoV-2 cuenta con una tasa de transmisibilidad notablemente mayor en comparación al SARS-CoV y al MERS-CoV, razón por la cual se ha considerado como la nueva amenaza a la salud mundial, dejando tras de sí millones de personas infectadas, y otros millones de personas fallecidas. Su transmisión es diversa, aunque el principal mecanismo de preocupación contempla la diseminación a través de aerosoles, lo cual se asocia a su tropismo primario: el aparato respiratorio.

Las manifestaciones clínicas tan diversas de su patología definen el tipo de tratamiento que puede requerir el paciente, donde en los cuadros más leves el manejo sintomatológico con analgesia e hidratación es suficiente; mientras que en los escenarios más complejos se debe recurrir al uso de soporte ventilatorio y administración de esteroides.

Está claro que, gracias a los avances científicos con los que cuenta el mundo de la medicina moderna, se ha logrado estudiar distintos aspectos de una enfermedad que, hasta hace poco más de un año, no había sido identificada en la raza humana. Dado su reciente descubrimiento, no es de extrañar que la información, que hasta el momento se ha obtenido, esté dispuesta a cambios que actualicen la comprensión de su curso natural, tal es el caso de las variantes con mayor potencialidad de transmisión como la británica (B.1.1.7), brasilera (P.1) o Sudafricana B.1.351, o el impacto de la vacunación de manera local, regional y mundial.

A partir de lo anterior, se puede concluir que la pandemia originada por la COVID-19 se ha caracterizado por una alta transmisibilidad, que ha afectado a la salud pública mundial, obligando a los gobernantes a generar políticas públicas para su rápido y eficaz manejo. Además, se evidenciaron las diversas presentaciones clínicas que los pacientes pueden llegar a desarrollar, así como su elevada morbilidad en la población en general.

Por último, se debe resaltar la importancia de la prevención y el autocuidado, que, en el contexto de una pandemia, son elementos cruciales para el control de la diseminación de la enfermedad, a fecha del 14 de junio de 2021, en Colombia, los casos reportados para COVID-19 son 3,777,600 y una

mortalidad de 96,366 personas, por lo cual, la educación resulta uno de los pilares fundamentales en la adopción de medidas de mitigación de un evento de esta magnitud.

Conflicto de Interés: Los investigadores declaran no tener ningún conflicto de interés en la realización esta investigación.

REFERENCIAS

1. Ahn DG, Shin HJ, Kim MH, Lee S, Kim HS, Myoung J, et al. Current status of epidemiology, diagnosis, therapeutics, and vaccines for novel coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Microbiol Biotechnol*. 2020;30(3):313–24. DOI: 10.4014/jmb.2003.03011
2. Palacios Cruz M, Santos E, Velázquez Cervantes MA, León Juárez M. COVID-19, una emergencia de salud pública mundial. *Rev Clínica Española*. 2021;221(1):55–61. DOI: 10.1016/j.rce.2020.03.001
3. Dhama K, Khan S, Tiwari R, Sircar S, Bhat S, Malik YS, et al. Coronavirus Disease 2019 -COVID-19. *Clin Microbiol Rev* [Internet]. 2020;33(4):1–48. Available from: DOI: <https://doi.org/10.1128/CMR.00028-20>
4. Harapan H, Itoh N, Yufika A, Winardi W, Keam S, Te H, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): A literature review. *J Infect Public Health*. 2020;13(5):667–73. DOI: 10.1016/j.jiph.2020.03.019
5. Centros para el Control y la prevención de Enfermedades. Síndrome respiratorio agudo severo. C.D.F. 2004. <https://www.cdc.gov/sars/index-sp.html>
6. Yang Y, Xiao Z, Ye K, He X, Sun B, Qin Z, et al. SARS-CoV-2: characteristics and current advances in research. *Virology*. 2020;17(1):1–17. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12985-020-01369-z>
7. Petersen E, Koopmans M, Go U, Hamer DH, Petrosillo N, Castelli F, et al. Comparing SARS-CoV-2 with SARS-CoV and influenza pandemics. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(9):e238–44. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30484-9.
8. Díaz-Castrillón FJ, Toro-Montoya AI. SARS-CoV-2/COVID-19: el virus, la enfermedad y la pandemia. *Med y Lab*. 2020;24(3):183–205. DOI: <https://doi.org/10.36384/01232576.268>
9. José FG, González JGÁ, Molina JMC, Arnaiz LB, Iribarren IM, Jabaloyas JMM, et al. SARS-CoV-2 infection: implications for sexual and reproductive health. A position statement of the Asociación Española de Andrología, Medicina Sexual y Reproductiva (ASESA). *Rev Int Androl*. 2020;18(3):117–23. DOI: 10.1016/j.androl.2020.06.001.
10. Yuki K et al. Review Article COVID-19 pathophysiology: A review. *Clin Immunol* [Internet]. 2020;215(January):1–8. DOI <https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108427>
11. Chan JFW, Kok KH, Zhu Z, Chu H, To KKW, Yuan S, et al. Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. *Emerg Microbes Infect*. 2020;9(1):221–36. DOI: 10.1080/22221751.2020.1719902

12. World Health Organization. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard [Internet]. 2021. Available from: <https://covid19.who.int>
13. Social M de S y P. Colombia confirma su primer caso de COVID-19 [Internet]. Boletín de prensa No. 050 de 2020. 2020. Available from: <https://www.minsalud.gov.co/Paginas/Colombia-confirma-su-primer-caso-de-COVID-19.aspx>
14. Toledo JD, Bernal C, Ramírez B, Rodríguez S, Vallejo M, Rivera D, et al. SEGUIMIENTO COVID-19 COLOMBIA 30 -SEPTIEMBRE-2020 Día 206 del Brote en Colombia. Bogotá D.C; 2020.Fuente: Comunicación personal.
15. Organización Panamericana de la Salud. Indicadores incidencia y Gravedad Actualización situación COVID-19 Colombia. Inst Nac Salud, Obs Nac Salud. 2020;(151):1–9. <https://www.paho.org/es/reportes-situacion-covid-19-colombia>
16. Organización Panamericana de la Salud. Reporte de Situación COVID-19 Colombia No. 206 - 02 de febrero 2021 Indicadores de incidencia. Colombia; 2020. <https://www.paho.org/es/reportes-situacion-covid-19-colombia>
17. Care E point of. Coronavirus: novel coronavirus (COVID-19) infection. Elsevier. 2020. p. 1–46. https://www.elsevier.com/_data/assets/pdf_file/0011/990722/Coronavirus-novel-coronavirus-COVID-19-infection-CO-200520.pdf
18. Du Y, Tu L, Zhu P, Mu M, Wang R, Yang P, et al. Clinical features of 85 fatal cases of COVID-19 from Wuhan: A retrospective observational study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201(11):1372–9. DOI: 10.1164/rccm.202003-0543OC
19. Thapa K, Mph B, Badal S, Bajgain BB, Santana MJ. Prevalence of comorbidities among individuals with COVID-19: A rapid review of current literature. *Am J Infect Control*. 2020;49(January):238–46. DOI: 10.1016/j.ajic.2020.06.213
20. Zhai P, Ding Y, Wu X, Long J, Zhong Y, Li Y. The epidemiology, diagnosis, and treatment of COVID-19. *J Antimicrob agents*. 2020;55(January):1–13. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105955
21. Backer JA, Klinkenberg D, Wallinga J. Incubation period of 2019 novel coronavirus (2019- nCoV) infections among travellers from Wuhan, China, 20 28 January 2020. *Eurosurveillance*. 2020;25(5):1–6. DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.5.2000062
22. Harrison AG, Lin T, Wang P. Mechanisms of SARS-CoV-2 Transmission and Pathogenesis. *Trends Immunol*. 2020;41(12):1100–15. DOI: 10.1016/j.it.2020.10.004
23. Ye Q, Wang B, Mao J. The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19. *J Infect*. 2020;80(January):607–13. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.03.037
24. Alves A, Quispe A, Ávila A, Valdivia A, Chino J, Vera O. Breve historia y fisiopatología del COVID-19. Guía Diagnostico y Trat COVID-19 en Unidades Ter Intensiva para Bolív. 2020;61(1):77–86. <https://pesquisa.bvsalud.org/global-literature-on-novel-coronavirus-2019-ncov/resource/pt/covidwho-807138>
25. Salazar M, Barochiner J, Espeche W, Ennis I. COVID-19, hipertensión y enfermedad cardiovascular. *Hipertens y riesgo Vasc*. 2020;37(4):176–80. DOI: 10.1016/j.hipert.2020.06.003
26. Shibata S, Arima H, Asayama K, Hoshida S, Ichihara A, Ishimitsu T, et al. Hypertension and related diseases in the era of COVID-19: a report from the Japanese Society of Hypertension Task Force on COVID-19. *Hypertens Res*. 2020;43(10):1028–46. DOI: 10.1038/s41440-020-0515-0
27. Kanwal A, Agarwala A, Warsinger Martin L, Handberg EM, Yang E. COVID-19 and Hypertension: What We Know and Don't Know [Internet]. 2020. Available from: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/07/06/08/15/covid-19-and-hypertension>
28. Lippi G, Wong J, Henry BM. Hypertension in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): A pooled analysis. *Polish Arch Intern Med*. 2020;130(4):304–9. DOI: 10.20452/pamw.15272
29. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708–20. DOI: 10.1016/j.jemermed.2020.04.004
30. Pascarella G, Strumia A, Piliengo C, Bruno F, Del Buono R, Costa F, et al. COVID-19 diagnosis and management: a comprehensive review. *J Intern Med*. 2020;288(2):192–206. DOI: 10.1111/joim.13091
31. Rodríguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo E, Villamizar-Peña R, Holguín-Rivera Y, Escalera-Antezana JP, et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis*. 2020;34(March):101623. DOI: 10.1016/j.tmaid.2020.101623
32. Li YC, Bai WZ, Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *J Med Virol*. 2020;92(6):552–5. DOI: 10.1002/jmv.25728
33. Tong JY, Wong A, Zhu D, Fastenberg JH, Tham T. The Prevalence of Olfactory and Gustatory Dysfunction in COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. *Otolaryngol - Head Neck Surg (United States)*. 2020;163(1):3–11. DOI: 10.1177/0194599820926473
34. Recalcati S. Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2020;34(5):e212–3. DOI: 10.1111/jdv.16387
35. Yan Z, Wei C, Meng X, Yuanjie L, Yang Y, Jing Z, et al. Clinical and coagulation characteristics of 7 patients with critical COVID-19 pneumonia and acro-ischemia. *Chinese J Hematol [Internet]*. 2020;41(04):302–7. Available from: DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.008
36. Manalo IF, Smith MK, Cheeley J, Jacobs R. A dermatologic manifestation of COVID-19: Transient livedo reticularis. *J Am Acad Dermatol*. 2020;83(2):700. DOI: 10.1016/j.jaad.2020.04.018
37. OMS. Síndrome inflamatorio multisistémico en niños y adolescentes con COVID-19. *Inf científico*. 2020;1–3. WHO reference number: WHO/2019-nCoV/Sci_Brief/Multisystem_Syndrome_Children/20 20.1
38. Organización Panamericana de la Salud / Organización

- Mundial de la Salud. Alerta Epidemiológica complicaciones y secuelas por. Ops/Oms. 2020; <https://www.paho.org/es/documentos/alerta-epidemiologica-complicaciones-secuelas-por-covid-19-12-agosto-2020>
39. Grupo ACIN. Consenso Colombiano de atención, diagnóstico y manejo de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 en establecimientos de atención de la salud. *INFECTIO* [Internet]. 2020;24(3):14–24. Available from: <http://www.iets.org.co/Archivos/853-2765-1-PB.pdf>
 40. Salehi S, Abedi A, Balakrishnan S, Gholamrezanezhad A. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review of imaging findings in 919 patients. *Am J Roentgenol*. 2020;215(1):87–93. doi: 10.2214/AJR.20.23034
 41. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497–506. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
 42. Jin YH, Cai L, Cheng ZS, Cheng H, Deng T, Fan YP, et al. A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version). *Med J Chinese People's Lib Army*. 2020;45(1):1–20. DOI: 10.1186/s40779-020-0233-6
 43. Cheng VC, Edwards KM, Gandhi R, Muller WJ. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. *IDSA*. 2020. DOI: 10.1093/cid/ciaa478
 44. Lin L, Lu L, Cao W, Li T. Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection—a review of immune changes in patients with viral pneumonia. *Emerg Microbes Infect*. 2020;9(1):727–32. DOI: 10.1080/22221751.2020.1746199
 45. Kalil AC, Patterson TF, Mehta AK, Tomashek KM, Wolfe CR, Ghazaryan V, et al. Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;1–13. DOI : 10.1056/NEJMoa2031994
 46. Food and drug administration. Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Authorizes Monoclonal Antibody for Treatment of COVID-19 [Internet]. 2020. Available from: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-monoclonal-antibody-treatment-covid-19>
 47. Jackson LA, Anderson EJ, Roupael NG, Roberts PC, Makhene M, Coler RN, et al. An mRNA Vaccine against SARS-CoV-2 — Preliminary Report. *N Engl J Med*. 2020;383(20):1920–31. DOI: 10.1056/NEJMoa2022483
 48. Pfizer. PFIZER AND BIONTECH ACHIEVE FIRST AUTHORIZATION IN THE WORLD FOR A VACCINE TO COMBAT COVID-19 [Internet]. 2020. Available from: <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-and-biontech-achieve-first-authorization-world>
 49. Pfizer. PFIZER AND BIONTECH ANNOUNCE PUBLICATION OF RESULTS FROM LANDMARK PHASE 3 TRIAL OF BNT162B2 COVID-19 VACCINE CANDIDATE IN THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE [Internet]. 2020. Available from: <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-and-biontech-announce-publication-results-landmark>
 50. Randall T, Sam C, Tartar A, Murray P, Cannon C. COVID 19 vaccine tracker global distribution [Internet]. 2021. Available from: <https://www.bloomberg.com/graphics/covid-vaccine-tracker-global-distribution/>
 51. WHO. Status of COVID-19 Vaccines within WHO EUL / PQ evaluation process. *Who*. 2021;26(December 2020):2020–2.
 52. (FDA) TU. F and DA. EMERGENCY USE AUTHORIZATION (EUA) OF THE PFIZER-BIONTECH COVID-19 VACCINE TO PREVENT CORONAVIRUS DISEASE 2019 (COVID-19). 2021. p. 1–30. Available from: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-pfizer-biontech-covid-19-vaccine-emergency-use>
 53. Centros para el Control y la prevención de Enfermedades. Pfizer-BioNTech [Internet]. 2021 [cited 2021 Feb 6]. Available from: <https://espanol.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/different-vaccines/Pfizer-BioNTech.html>
 54. Zhang Y, Zeng G, Pan H, Li C, Hu Y, Chu K, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine in healthy adults aged 18–59 years: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 clinical trial. *Lancet Infect Dis*. 2021;21(2):181–92. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30843-4
 55. Bischler A. Dosing information for AstraZeneca COVID-19 Vaccine [Internet]. 13 January. 2021 [cited 2021 Feb 5]. Available from: <https://www.sps.nhs.uk/articles/dosing-information-for-astrazeneca-covid-19-vaccine/>
 56. AstraZeneca. COVID-19 Vaccine AstraZeneca confirms 100% protection against severe disease, hospitalisation and death in the primary analysis of Phase III trials [Internet]. 3 February. 2021 [cited 2021 Feb 5]. Available from: <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2021/covid-19-vaccine-astrazeneca-confirms-protection-against-severe-disease-hospitalisation-and-death-in-the-primary-analysis-of-phase-iii-trials.html>
 57. Products M& H, Regulatory Agency. Information for Healthcare Professionals on COVID- 19 Vaccine AstraZeneca. 2021. p. 1–14. <https://www.gov.uk/government/publications/regulatory-approval-of-covid-19-vaccine-astrazeneca/information-for-healthcare-professionals-on-covid-19-vaccine-astrazeneca-regulation-174>
 58. Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS). Vacunas contra COVID-19 2. 2020. p. 1–18. Available at: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2020/12/1140939/iecs-irr-814-va-1-3.pdf>
 59. National Institutes of Health. Janssen Investigational COVID-19 Vaccine: Interim Analysis of Phase 3 Clinical Data Released [Internet]. January 29. 2021. Available from: <https://www.nih.gov/news-events/news-releases/janssen-investigational-covid-19-vaccine-interim-analysis-phase-3-clinical-data-released>

- 19-vaccine-interim-analysis-phase-3-clinical-data-released
60. Levine H. COVID-19 Update: Your Latest Questions About Johnson & Johnson's Investigational Vaccine Candidate Answered [Internet]. 2021 [cited 2021 Feb 5]. Available from: <https://www.jnj.com/innovation/questions-about-johnson-johnson-investigational-covid-19-vaccine>
 61. Batres O. Vacuna Covid Janssen: la dosis única genera anticuerpos en el 90% de casos [Internet]. Redacción médica. 2021 [cited 2021 Feb 5]. Available from: <https://www.redaccionmedica.com/secciones/sanidad-hoy/vacuna-covid-janssen-dosis-unica-anticuerpos-5331>
 62. Branswell H. Comparing the Covid-19 vaccines developed by Pfizer, Moderna, and Johnson & Johnson [Internet]. STAT. 2021 [cited 2021 Feb 5]. Available from: <https://www.statnews.com/2021/02/02/comparing-the-covid-19-vaccines-developed-by-pfizer-moderna-and-johnson-johnson/>
 63. Microbiology TGNC of E and. Sputnik V, The first registered COVID-19 vaccine proven human adenoviral vector technology [Internet]. 2021 [cited 2021 Feb 17]. Available from: <https://sputnikvaccine.com/esp/about-vaccine/>
 64. Ministerio de Salud de Argentina. Campaña Nacional de Vacunación contra la COVID-19. 2o informe de vigilancia de seguridad de vacunas. [Internet]. 2021 [cited 2021 Feb 17]. Available from: <https://www.fundacionfemeba.org.ar/blog/farmacologia-7/post/efectos-adversos-de-la-vacuna-sputnik-v-48739>