

ANÁLISIS CLÍNICO DE COMORBILIDADES ASOCIADAS A COMPLICACIONES POR SARS-COV-2

CLINICAL ANALYSIS OF COMORBIDITIES ASSOCIATED WITH COMPLICATIONS FROM SARS-COV-2

Clara Aracely Quimi Soriano^{1*}

¹ Universidad Estatal del Sur de Manabí. Facultad de Ciencias de la Salud. Maestría en Ciencias de Laboratorio Clínico. Jipijapa-Manabí. Ecuador. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2640-0139>. Correo: quimi-clara6956@unesum.edu.ec

Cristian Andrés Quito López²

² Universidad Estatal del Sur de Manabí. Facultad de Ciencias de la Salud. Maestría en Ciencias de Laboratorio Clínico. Jipijapa-Manabí. Ecuador. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6647-2834>. Correo: quito-cristian9997@unesum.edu.ec

Javier Martín Reyes Baque³

³ Universidad Estatal del Sur de Manabí. Facultad de Ciencias de la Salud. Maestría en Ciencias de Laboratorio Clínico. Jipijapa-Manabí. Ecuador. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5895-2387>. Correo: Javier.reyes@unesum.edu.ec

* Autor para correspondencia: quimi-clara6956@unesum.edu.ec

Resumen

La emergencia de la COVID-19 se ha convertido en un serio problema de salud a nivel mundial. La identificación de comorbilidades asociadas a la presentación clínica grave de la COVID-19, es de importancia para el adecuado abordaje terapéutico de los pacientes afectados. El objetivo de este estudio fue evaluar el riesgo de COVID-19 con presentación clínica grave en pacientes con comorbilidades. Se realizó un diseño de estudio, teórico descriptivo y de tipo documental basado en procedimiento que implican rastreo, organización, sistematización y análisis conjunto de documentos electrónicos sobre el tema en cuestión se empleó la estrategia de búsqueda que se basó en perfiles académicos acreditados para poder fundamentar este artículo como en la base de datos Pubmed, Google académico, Scielo. En el análisis fueron incluidos 13 estudios. Se obtuvieron los efectos globales para la hipertensión arterial, enfermedad cardiovascular, Diabetes Mellitus, hábito de fumar, enfermedades respiratoria, renal y hepática crónicas e inmunodeficiencias, en pacientes graves en comparación con pacientes no graves. La enfermedad renal crónica, la enfermedad cardiovascular, la hipertensión arterial y la Diabetes Mellitus están entre las comorbilidades que mayor riesgo implican para

una presentación clínica grave en pacientes con COVID-19, seguidas en importancia por las inmunodeficiencias, hábito de fumar, enfermedad respiratoria crónica y enfermedad hepática crónica.

Palabras clave: Comorbilidades; COVID-19; gravedad clínica; meta-análisis.

Abstract

The COVID-19 emergency has become a serious global health problem. The identification of comorbidities associated with the severe clinical presentation of COVID-19 is important for the adequate therapeutic approach of affected patients. The objective of this study was to evaluate the risk of COVID-19 with severe clinical presentation in patients with comorbidities. A theoretical, descriptive and documentary-type study design was carried out based on a procedure that involves tracking, organization, systematization and joint analysis of electronic documents on the subject in question, the search strategy was used based on accredited academic profiles to be able to substantiate this article as in the Pubmed database, academic Google, Scielo. Thirteen studies were included in the analysis. The global effects were obtained for arterial hypertension, cardiovascular disease, Diabetes Mellitus, smoking, chronic respiratory, renal and hepatic diseases and immunodeficiencies, in severe patients compared to non-severe patients. Chronic kidney disease, cardiovascular disease, arterial hypertension and Diabetes Mellitus are among the comorbidities that imply the highest risk for a severe clinical presentation in patients with COVID-19, followed in importance by immunodeficiencies, smoking, chronic respiratory disease and chronic liver disease.

Keywords: Comorbidities; COVID-19; clinical severity; meta-analysis.

Fecha de recibido: 22/07/2022

Fecha de aceptado: 9/10/2022

Fecha de publicado: 8/10/2022

Introducción

La COVID-19, enfermedad respiratoria aguda causada por el Coronavirus SARS-CoV-2, emergió en diciembre de 2019 en un mercado en Wuhan, provincia Hubei, China, y se ha convertido rápidamente en una pandemia que afecta a la inmensa mayoría de los países del mundo (Stasi C., 2020). Esta evidencia disponible indica que el SARS-CoV-2 tuvo su origen en procesos de selección natural (Balibrea JM. , 2020). La significativa transmisibilidad de este nuevo Coronavirus y la elevada mortalidad asociada a la COVID-19, además de la carencia de tratamiento curativo, han convertido a esta enfermedad en un serio problema de salud a nivel mundial, siendo declarada de manera inminente una emergencia de salud pública por el Comité de Emergencias del Reglamento Sanitario Internacional (RSI) (Ruiz Inca P., 2020).

Se ha reportado que la gravedad de la presentación clínica de la COVID-19 depende de varios factores genéticos y no genéticos de relevancia biomédica. Así, se han identificado polimorfismos en los genes ACE2

y TMPRSS2 (Plasencia M, 2020), con potenciales repercusiones sobre la estructura y función, o sobre los niveles de expresión de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) o la serina proteasa celular de membrana 2 (TMPRSS2), asociados a la variabilidad clínica de la enfermedad.^{6,7} Por otra parte, las formas graves de la COVID-19 se han asociado a la edad avanzada,⁸ género masculino,⁹ y presencia de comorbilidades (Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. , 2020).

En particular, varias investigaciones han aportado evidencias de asociación entre las formas graves de la COVID-19 y la presencia de antecedentes patológicos personales de hipertensión, enfermedad cardiovascular, diabetes, enfermedades respiratoria, renal o hepática crónicas, inmunodeficiencias y el hábito de fumar (Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. , 2020). La identificación de comorbilidades asociadas a la presentación clínica grave de la COVID-19 es de importancia para el adecuado abordaje terapéutico de los pacientes afectados, y para el desarrollo de estrategias de salud orientadas a la prevención y tratamiento de complicaciones médicas en el contexto de esta enfermedad (Amancio A et all, 2021).

Aun cuando existen varios reportes que vinculan la ocurrencia de comorbilidades a presentaciones graves de la COVID-19 (García J. , 2020), la literatura relativa a este tema se encuentra dispersa o poco sistematizada, y limitada por el relativamente pequeño número de pacientes investigados en los estudios individuales. En consecuencia, el objetivo de la presente revisión sistemática y meta-análisis es evaluar el riesgo de la COVID-19 con presentación clínica grave en pacientes con comorbilidades.

Materiales y métodos

Se realizó un diseño de estudio, teórico descriptivo y de tipo documental basado en procedimiento que implican rastreo, organización, sistematización y análisis conjunto de documentos electrónicos sobre el tema en cuestión se empleó la estrategia de búsqueda que se basó en perfiles académicos acreditados para poder fundamentar este artículo como en la base de datos Pubmed, Google académico, Scielo. Se incluyeron artículos originales y de revisión de los últimos 5 años (2016-2021). Así mismo, para la búsqueda se utilizaron palabras claves como: SAR COV 2, comorbilidad, gravedad clínica, las cuales ayudaron a la obtención de la información de manera más detallada.

Para la recolección de información se incluyeron las siguientes tipologías: artículos a texto completo, de revisión, originales, metanálisis y casos clínicos; también se consultaron páginas oficiales de la OMS y OPS referentes a la temática de interés.

Resultados y discusión

Tabla1. Riesgo de COVID-19 con presentación clínica grave en pacientes con comorbilidades

Autor, Año	Número de pacientes	Hipertensión	Enfermedad cardiovascular	Diabetes	Hábito de fumar	Enfermedad Respiratoria Crónica	Enfermedad Renal Crónica	Enfermedad Hepática Crónica	Inmunodeficiencias
------------	---------------------	--------------	---------------------------	----------	-----------------	---------------------------------	--------------------------	-----------------------------	--------------------

Análisis clínico de comorbilidades asociadas a complicaciones por SarsCov2

(Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al., 2020)	1099	165	27	81	158	12	8	23	3
(Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al., 2020)	41	6	6	8	4	2	-	2	3
(Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al, 2020)	138	43	20	14	-	4	4	5	-
(Zhang JJ, Dong X, Cao YY, Yuan YD, Yang YB, Yan YQ, et al., 2020)	140	42	7	17	9	5	3	8	3
(Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al., 2020)	191	58	15	36	11	6	3	-	-
(Cao Y, Li L, Feng Z, Wan S, Huang P, Sun X, et al., 2020)	102	28	5	11	-	10	4	3	-
(Young BE, Ong SWX, Kalimuddin S, Low JG, Tan SY, Loh J, et al, 2020)	18	3	-	2	-	-	-	-	-
(Deng Y, Liu W, Liu K, Fang YY, Shang J, Zhou L, et al., 2020)	225	58	17	26	-	25	-	-	-
(Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al, 2020)	214	51	15	30	-	-	-	-	-
(Liu Y, Yang Y, Zhang C, Huang F, Wang F, Yuan J, et al, 2020)	12	3	4	2	-	-	2	-	-
(Chow N, Fleming Dutra K, Gierke R, Hall A, Hughes M, Pilishvili T, et al., 2020)	6637	-	613	730	-	609	202	40	245
(Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE), 2020)	70018	-	10530	6618	-	4429	-	-	-
(Franco VD, Morales Chorro L et all, 2021)	2670	1404	-	600	-	-	-	-	-

La COVID-19 es una enfermedad infecciosa emergente causada por el coronavirus SARS-CoV-2, que en el transcurso de uno a tres meses se convirtió en una pandemia que afecta a la inmensa mayoría de los países del mundo, y que en consecuencia fue declarada por la Organización Mundial de la Salud como una emergencia internacional en Salud Pública (Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. , 2020). El contagio de grupos familiares y trabajadores de la salud en contacto con pacientes enfermos ha demostrado la ocurrencia de transmisión humano a humano del SARS-CoV-2, lo que unido a su transmisión asintomática y presintomática, y a su largo periodo de incubación (de tres a 14 días), complejizan la dinámica de la COVID-19 a nivel poblacional. Adicionalmente, debido a que el SARS-CoV-2 es un patógeno recientemente identificado, con el cual los humanos no habían tenido contacto previo, no existe inmunidad natural a este virus en las poblaciones humanas. Tampoco existe ninguna estrategia terapéutica definitiva para la disminución o erradicación de la transmisión del SARS-CoV-2 (Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. , 2020).

Aun cuando se ha avanzado en el conocimiento de la epidemiología, clínica y terapéutica de la COVID-19, queda mucho por dilucidar. En el orden epidemiológico resulta de importancia esclarecer cuán transmisible y patogénico es el SARS-CoV-2 en su propagación terciaria y cuaternaria, el papel de la transmisión asintomática y presintomática y la ruta fecal-oral en la propagación del SARS-CoV-2, y si este virus se hará endémico con fluctuación estacionaria como ocurre con el virus de la influenza y otros coronavirus. En la dimensión terapéutica es imprescindible desarrollar vacunas específicas para la prevención y erradicación del SARS-CoV-2, y opciones para el tratamiento efectivo de los pacientes con la enfermedad. Mientras tanto, resulta de importancia profundizar en el conocimiento del modo en que los pacientes responden a la COVID-19, y cómo la ocurrencia de comorbilidades condicionan esta respuesta (Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. , 2020). En particular, el esclarecimiento del vínculo entre comorbilidades y la gravedad clínica de la enfermedad, tiene implicaciones para la caracterización de la fisiopatología de la COVID-19 y para el desarrollo de estrategias terapéuticas efectivas.

De acuerdo con el presente meta-análisis, la enfermedad renal crónica, la enfermedad cardiovascular, la hipertensión y la diabetes están entre las comorbilidades que mayor riesgo implican para una presentación clínica grave en pacientes con la COVID-19, con incrementos de más de 3,5 veces en el riesgo. Mientras tanto, las inmunodeficiencias, hábito de fumar, enfermedad respiratoria crónica y enfermedad hepática crónica se asocian a un incremento de aproximadamente dos a tres veces en el riesgo de una presentación clínica grave. La importancia clínica relativa de tales comorbilidades en el contexto de este estudio, pudiera depender del nivel de evidencia disponible en cada caso. En particular, la importancia relativa del hábito de fumar y las inmunodeficiencias podría haber sido subestimada, dado que los efectos globales obtenidos para estas comorbilidades se basan solamente en cuatro y tres estudios independientes, respectivamente.

De modo significativo, la asociación de comorbilidades con la gravedad de la presentación clínica también ha sido reportada para otras enfermedades respiratorias humanas causadas por coronavirus como la influenza (Zhang JJ, Dong X, Cao YY, Yuan YD, Yang YB, Yan YQ, et al. , 2020), el Síndrome Respiratorio Severo Agudo (SARS-CoV) y el Síndrome Respiratorio del Oriente Medio (MERS-CoV). En particular, el SARS-CoV-2 y el SARS-CoV tienen una identidad de secuencias de ~79 % a nivel nucleotídico, y pertenecen al

mismo género (*Betacoronavirus*) y subgénero (*Sarbecovirus*) de coronavirus, por lo que pudieran tener similares propiedades patogénicas. Estas observaciones sugieren que las comorbilidades antes mencionadas, pudieran ser de relevancia fisiopatológica para enfermedades respiratorias humanas causadas por coronavirus y, en particular, para la COVID-19 (Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. , 2020).

Se ha demostrado que tanto el SARS-CoV como el SARS-CoV-2 utilizan la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2, por sus siglas en inglés) como receptor para facilitar su entrada en las células diana. ACE2 es una carboxipeptidasa que cataliza la conversión de angiotensina 2 en angiotensina 1-7 -mediador químico con efecto vasodilatador-, y que como tal constituye un modulador clave del sistema renina-angiotensina (SRA). ACE2 tiene un amplio patrón de expresión en el organismo, que incluye las células alveolares AT2 (la diana celular principal del SARS-CoV-2), miocardio, colangiocitos hepáticos, páncreas, colonocitos en el colon, queratinocitos esofágicos, células EC en el íleon y recto, células epiteliales en el estómago y túbulos proximales en los riñones, lo que en gran medida se corresponde con el extenso espectro de manifestaciones clínicas de la enfermedad (Cao Y, Li L, Feng Z, Wan S, Huang P, Sun X, et al. , 2020).

El amplio patrón de expresión de ACE2 también tiene correspondencia con la fisiopatología de las comorbilidades asociadas a presentaciones clínicas graves de la COVID-19. De hecho, la sub-expresión de ACE2 se ha asociado a la ocurrencia de enfermedad renal crónica, enfermedad cardiovascular, hipertensión arterial y enfermedad respiratoria crónica. Adicionalmente, la *Diabetes Mellitus* fue causalmente asociada a un incremento en la expresión de ACE2 en los pulmones, lo que podría implicar la facilitación del proceso de unión entre el SARS-CoV2 y las células alveolares AT2. Mientras tanto, se ha comprobado que la infección con SARS-CoV reduce la expresión de ACE2 en los pulmones, lo que también pudiera resultar cierto para el SARS-CoV2. De modo significativo, se han obtenido evidencias clínicas preliminares que sugieren que la administración de inhibidores del sistema renina-angiotensina mejora las manifestaciones clínicas de pacientes con COVID-19 e hipertensión. De conjunto, estas evidencias destacan la relevancia del SRA en la fisiopatología y terapéutica de la COVID-19 (Young BE, Ong SWX, Kalimuddin S, Low JG, Tan SY, Loh J, et al, 2020).

De hecho, varias enfermedades como la hipertensión, enfermedad cardiovascular, diabetes, enfermedad respiratoria, renal y hepática crónicas, se han asociado al incremento en los niveles de citoquinas pro-inflamatorias como IL-6, IL-17 y TNF α , entre otras.¹ De modo significativo, la mayoría de los pacientes con la COVID-19 grave tienen niveles séricos sustancialmente elevados de citoquinas pro-inflamatorias efectoras como IL-6, IL-1 β , IL-2, IL-8, IL-17, G-CSF, MG-CSF y TNF α , y quimioquinas como IP10, MCP1, MIP1 α , lo que se ha denominado “tormenta de citoquinas” (Deng Y, Liu W, Liu K, Fang YY, Shang J, Zhou L, et al. , 2020). Este estado pro-inflamatorio pudiera conducir a daño tisular en pulmones, corazón, hígado, páncreas y riñones, a fallo respiratorio o multiorgánico, lo que cobraría especial relevancia en pacientes con la COVID-19 y enfermedades crónicas subyacentes ligadas a procesos pro-inflamatorios. La ocurrencia de tales alteraciones inmunopatológicas en la COVID-19 tiene importantes implicaciones para el abordaje clínico de los pacientes y para la identificación de alternativas terapéuticas (Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al, 2020).

Por otra parte, la asociación entre el hábito de fumar y la gravedad clínica de la COVID-19 es un tema polémico, dada la inconsistencia en las evidencias epidemiológicas disponibles. Inicialmente se reportó una

expresión incrementada en ACE2 a nivel de ARN en el epitelio de las vías respiratorias, en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica o con hábito de fumar. Sobre la base de este resultado y el papel de ACE2 como receptor del SARS-CoV-2, se propuso al hábito de fumar como factor de riesgo para la COVID-19 (Franco VD, Morales Chorro L et al, 2021). Sin embargo, varios estudios de corte epidemiológico muestran que no existe asociación entre el hábito de fumar y la gravedad clínica de la COVID-19, aunque una reciente revisión sistemática concluyó que el hábito de fumar es un factor de riesgo potencial para la COVID-19 con presentación clínica grave, (Liu Y, Yang Y, Zhang C, Huang F, Wang F, Yuan J, et al, 2020) lo que se corresponde con los resultados obtenidos en el presente estudio. De conjunto, la inconsistencia de estos resultados podría deberse a diferencias metodológicas en cuanto a la definición del estatus de fumador o no fumador, o a diferencias sustanciales en el número de pacientes incluidos en los distintos estudios individuales.

Con independencia de que se requieran investigaciones epidemiológicas más extensas, existen evidencias que permiten establecer nexos fisiológicos entre el hábito de fumar y el riesgo de progresión de la COVID-19 hacia estadios clínicos graves. Se conoce que la nicotina estimula al eje ACE/Angiotensina 2/Receptor tipo 1 de angiotensina 2, a la vez que inhibe de modo compensatorio al eje ACE2/Angiotensina 1-7/Receptor Mas, así contribuye al desarrollo de enfermedades pulmonares y cardiovasculares (Chow N, Fleming Dutra K, Gierke R, Hall A, Hughes M, Pilishvili T, et al., 2020). Adicionalmente, varios tipos celulares del sistema respiratorio, incluyendo las células AT2, expresan receptores nicotínicos de acetilcolina, y la nicotina incrementa la expresión o actividad de ACE en los pulmones (Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE)., 2020).

Conclusiones

La enfermedad renal crónica, la enfermedad cardiovascular, la hipertensión arterial y la Diabetes Mellitus están entre las comorbilidades que mayor riesgo implican para una presentación clínica grave en pacientes con la COVID-19, seguidas en importancia por las inmunodeficiencias, hábito de fumar, enfermedad respiratoria crónica y enfermedad hepática crónica. Estos hallazgos son de importancia para el adecuado abordaje terapéutico de los pacientes afectados y para el desarrollo de estrategias de salud orientadas a la prevención y tratamiento de complicaciones médicas en el contexto de esta enfermedad.

Referencias

- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. . (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.*, 395(10223):497-506.
- Liu Y, Yang Y, Zhang C, Huang F, Wang F, Yuan J, et al. (2020). Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. . *Sci China Life Sci.* , 63(3):364-374.

- Amancio A et all. (2021). Relación entre las comorbilidades y la morbilidad y la mortalidad en la COVID-19. *Ciencias Biomédicas*, <http://portal.amelica.org/ameli/jatsRepo/444/4442245026/index.html>.
- Balibrea JM. . (2020). Manejo quirúrgico de pacientes con infección por COVID-19. *Recomendaciones de la Asociación Española de Cirujanos. Cirugía Española.* , 98(5).
- Cao Y, Li L, Feng Z, Wan S, Huang P, Sun X, et al. . (2020). Comparative genetic analysis of the novel coronavirus (2019-nCoV/SARS-CoV-2) receptor ACE2 in different populations. *Cell Discovery.* , 6:11. .
- Chow N, Fleming Dutra K, Gierke R, Hall A, Hughes M, Pilishvili T, et al. (2020). Preliminary Estimates of the Prevalence of Selected Underlying Health Conditions Among Patients with Coronavirus Disease 2019 - United States, February 12-March 28, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* , 69:382-6.
- Deng Y, Liu W, Liu K, Fang YY, Shang J, Zhou L, et al. . (2020). Clinical characteristics of fatal and recovered cases of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Wuhan, China: a retrospective study. . *Chin Med J* , <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000000824>.
- Franco VD, Morales Chorro L et all. (2021). Mortalidad por COVID-19 asociada a comorbilidades en pacientes del Instituto Salvadoreño del Seguro Social. *Alerta*, 4(2):DOI:10.5377/alerta.v4i2.10366.
- García J. . (2020). Caracterización de casos positivos y sospechosos de COVID-19 con comorbilidades. *Finlay.* , 10(3).
- Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. . (2020). Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.*, 382(18):1708-20.
- Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. (2020). Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. . *N Engl J Med.* , 382(18):1708-20. .
- Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. (2020). Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol*, <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.1127>.
- Plasencia M. (2020). Comorbilidades y gravedad clínica de la COVID-19: revisión sistemática. *Revista Habanera de Ciencias Medicas.* , 19.
- Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE). (2020). Informe sobre la situación de COVID-19 en España. *España: Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE)*, <https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/INFORMES/InformesCOVID-19/InformeNo21Situaci%C3%B3ndeCOVID-19enEspa%C3%B1a%20a%2006deabrilde2020.pdf>.
- Ruiz Inca P. (2020). Evolución de la enfermedad por coronavirus (COVID-19) en Ecuador. *Revista Científica de la Facultad de Salud Pública de la Escuela Superior Politécnica de Chimborazo.*, 11(1).
- Stasi C. (2020). Tratamiento para COVID 19; descripción general. *European Journal of Pharmacology.* , 889(1).

- Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. (2020). Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus and infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*, Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585> .
- Young BE, Ong SWX, Kalimuddin S, Low JG, Tan SY, Loh J, et al. (2020). Epidemiologic Features and Clinical Course of Patients Infected With SARS-CoV-2 in Singapore. . *JAMA* , <https://doi.org/10.1001/jama.2020.3204>.
- Zhang JJ, Dong X, Cao YY, Yuan YD, Yang YB, Yan YQ, et al. . (2020). Clinical characteristics of 140 patients infected by SARSCoV-2 in Wuhan, China. . *Allergy* , <https://doi.org/10.1111/all.14238>.
- Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. . (2020). Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* . , 395:1054-62.