



Simposio Virtual de Atención al paciente grave y crítico con COVID-19. *SimpCovid2021*

Complicaciones asociadas en un paciente con neumonía por SARS-Cov 2 (COVID 19). Caso clínico.

Associated complications in a patient with SARS-Cov 2 (COVID 19) Pneumonia. Clinical case.

Yanisleidys Chacón Blay ORCID: 0000-0001-9324-778X
Aymara Marcía Hernández Cardoso ORCID: 0000-0002-8729-0519
Viviana De La Concepción García Escudero ORCID: 0000-0002-3980-4773

Hospital General Universitario Dr Gustavo Aldereguia Lima

Palabras clave: COVID 19, síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), neumonía, sangramiento digestivo alto.

Key words... COVID 19, acute respiratory distress syndrome (ARDS), pneumonia, upper digestive bleeding.

RESUMEN:

El nuevo coronavirus (SARS-CoV2) descubierto en China, se convirtió en pandemia en menos de tres meses y se sigue extendiendo rápidamente desde que fue descrita en Wuhan en diciembre de 2019. La neumonía ocasionada por este coronavirus puede evolucionar rápidamente a un fracaso respiratorio agudo, el cual necesita ventilación como medida de soporte y terapéutica. La coinfección/sobreinfección bacteriana/fúngica contribuye al incremento de la morbimortalidad. Las complicaciones que se presentan durante su evolución empeoran el pronóstico y constituyen predictores de mortalidad en los pacientes con neumonía grave por Covid 19. Presentamos un caso COVID 19 confirmado que ingresa con un síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) requiriendo ventilación no invasiva, presentando en el curso de la enfermedad neumonía asociada a cuidado de la salud y sangramiento digestivo alto.

ABSTRACT:

The new coronavirus (SARS-CoV2) discovered in China, became a pandemic in less than three months and continues to spread rapidly since it was described in Wuhan in December 2019. Pneumonia caused by this coronavirus might develop acute respiratory distress syndrome, which requires ventilation as a supportive and therapeutic measure. Bacterial / fungal coinfection / superinfection contributes to increased morbidity and mortality. Complications that occur during its evolution worsen the prognosis and are predictors of mortality in patients with severe pneumonia due to Covid 19. We present a confirmed COVID 19 case who was admitted with an acute respiratory distress syndrome (ARDS) requiring non-invasive ventilation, presenting in the course of illness pneumonia associated with health care and upper digestive bleeding



INTRODUCCIÓN:

Los coronavirus son una extensa familia de virus, representan importantes patógenos generadores de infección tanto en humanos como en animales; responsables de aproximadamente un tercio de las infecciones del tracto respiratorio superior adquiridas en la comunidad.¹ En el año 2002, se presentó un brote de SARS (Severe Acute Respiratory Syndrome), de inicio en el sureste de China y Hong Kong, identificándose como agente causal el SARS-Coronavirus (SARS-CoV), que resultó en más de 8000 casos y 774 muertes.

Su manifestación inicial era una enfermedad del tracto respiratorio inferior, pudiendo progresar a una neumonía atípica letal. Posteriormente, en el año 2012, surgió la siguiente epidemia causada por otro coronavirus, el MERS-CoV (Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus), cuyo primer paciente falleció por síndrome de dificultad respiratoria aguda y falla orgánica múltiple; se identificaron hasta el año 2016 más de 1850 casos con una mortalidad del 35%. Se asumió que este último se transmitía a los humanos a través de los camellos, con posterior transmisión de persona a persona.^{2,3,4}

En diciembre de 2019, se empezaron a describir casos de una nueva enfermedad, cuya manifestación principal es una neumonía grave de etiología no conocida, reportados por la entidad sanitaria de Wuhan en la provincia de Hubei, China; el 7 de enero, fue documentado el agente etiológico: el nuevo coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo o grave 2 (Severe Acute Respiratory Syndrome 2, SARS-CoV-2) como causante de la enfermedad denominada COVID-19 (Coronavirus Disease 2019).⁵ Caracterizado por la rápida transmisión humano-humano a través de gotas y contacto con secreciones respiratorias.^{5, 6}

Fue declarada inicialmente como emergencia de Salud Pública⁷ y en menos de tres meses, la Organización Mundial de la Salud (OMS), el 11 de marzo de 2020 la declaró como pandemia global, el mismo día en que se confirmaron los primeros casos de COVID 19 en Cuba.⁸ A diferencia de pandemias previas, reportes chinos iniciales estimaron una frecuencia de coinfección virus-bacteria y virus-virus menor al 1%.⁹ La pandemia por COVID-19 constituye un reto sin precedentes en la atención sanitaria a nivel mundial. A la fecha del 5 de diciembre de 2021 se han registrado en el mundo alrededor de 265,9 millones de casos de coronavirus (SARS-CoV 2).¹⁰

En Cuba a la fecha del 7 de diciembre de 2021 se han diagnosticado 963 mil 347 pacientes acumulándose 8 311 fallecidos.¹¹ Varios factores son determinantes en el pronóstico de la COVID-19: edad, 12-14 riesgo de fallo multiorgánico, 12 comorbilidades (hipertensión, dislipidemia, enfermedad cardiovascular, enfermedad pulmonar obstructiva crónica [EPOC], etc.) ,12-15 valor del dímero-D12, 16 y de la proteína C reactiva.¹³

La mayoría de los casos de Covid-19 se presenta como una enfermedad leve o asintomática, 17 sin embargo, puede ser causante de enfermedades respiratorias graves que presentan una mortalidad elevada. Los síntomas incluyen: fiebre (87,9%), tos seca (67,7%), astenia o debilidad y fatiga (38,1%), expectoración (33,4%), disnea (18,6%), dolor de garganta (13,9%), cefalea (13,6%), mialgia o artralgia (14,8%), escalofríos (11,4%), náuseas o vómitos (5,0%), congestión nasal (4,8%), diarrea (3,7%), hemoptisis (0,9%) y congestión conjuntival (0,8%).¹⁸ Radiológicamente la opacidad en vidrio esmerilado es la alteración más frecuente reportada.¹⁹ Las alertas del laboratorio clínico hacia una mala evolución de los enfermos son la presencia de linfopenia, enzimas hepáticas elevadas, LDH elevada, reactantes de fase aguda tipo PCR y ferritina elevados, dímero-D elevado, tiempos de coagulación prolongados, troponinas y creatina quinasa elevados; también presentan mal pronóstico aquellos pacientes que desarrollan injuria renal aguda.^{20,21}

A partir de la aparición de los primeros casos severos de COVID-19, se observó que la afectación pulmonar determinaba la mayor parte de las muertes.²² La neumonía ocasionada por este coronavirus puede evolucionar rápidamente a un fracaso respiratorio agudo, el cual necesita ventilación como medida de soporte y terapéutica, puesto que muchos de estos pacientes evolucionan a un síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA).²³

Se presenta aquí el caso clínico de un adulto mayor, que enfermó en pleno pico pandémico en Cuba, siendo admitido en la Unidad de cuidados intensivos con neumonía y distrés respiratorio agudo, por lo que requirió ventilación no invasiva, con posterior neumonía asociada a los servicios de salud y sangrado digestivo alto con una prolongada estadía hospitalaria de 42 días

PRESENTACIÓN DE CASO

Paciente masculino de 74 años de edad, con antecedentes de ser fumador inveterado y padecer de Diabetes Mellitus Tipo 2, llevando tratamiento farmacológico regular con: Metformina 1500 mg diario.

Su enfermedad actual se inició el día 25 de agosto de 2021, con odinofagia, por lo que se realizó un test de antígenos el 26 de agosto de 2021 que resultó negativo enviado a su domicilio con tratamiento ambulatorio. El 05 de septiembre de 2021 acudió a consulta de Covid 19 del Hospital Provincial de Sancti Spíritus por presentar además fiebre de 38-39°C, tos seca, astenia, adinamia, disnea y desaturación de oxígeno, se le realizó test de antígeno nuevamente que resultó positivo y toma de muestra para PCR, quedó ingresado bajo la condición de Caso sospechosos de COVID 19 con oxígeno suplementario; a pesar del mismo la saturación continuó disminuyendo progresivamente en las siguientes 72 horas, evolucionando a dificultad respiratoria moderada, por lo que se coordinó su traslado a la Unidad de cuidados intensivos del Centro Especializado Ambulatorio de la provincia de Cienfuegos.

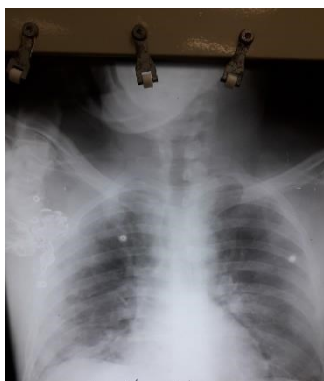
Como antecedente epidemiológico se recoge el dato de ser contacto intradomiciliario de un caso de positivo. Se recibe en nuestra unidad el 08 de septiembre de 2021, como caso confirmado de COVID 19.



El examen físico del ingreso mostró un paciente consciente, Score de coma de Glasgow de 15/15, tensión arterial (TA) 150/ 90 mmHg, frecuencia cardíaca (FC) de 110 latidos por minuto, frecuencia respiratoria (FR) de 28 respiraciones por minuto, tiraje subcostal, peso de 75 kilogramos, saturación de oxígeno (SpO₂) de 84% a pesar de estar recibiendo oxígeno por cánula nasal a 10 litros/minuto, disminuyendo hasta 77% durante la movilización, con ruidos respiratorios disminuidos en ambos campos pulmonares, crepitantes finos bibasales, y ligera cianosis distal en manos y pies.

Los paraclínicos de ingreso evidenciaron leucocitosis más neutrofilia y linfopenia, con un índice neutrófilo/linfocitos: 9. (leucocitos: 11.820 x 10⁹/L, neutrófilos 0.90%, linfocitos; 0.10), hemoglobina en 12,8 g/dl, plaquetas 225.000 x 10⁹/L, creatinina 102mmol/L; el resto de la química sanguínea estaba dentro de parámetros normativos. Su radiografía de tórax al ingreso mostró patrón mixto con infiltrados en vidrio esmerilado y consolidación alveolar difusa bilaterales, más evidentes hacia la periferia (figura 1). compatible con enfermedad por Covid 19. Se le indicó tratamiento farmacológico vía endovenosa con ceftriaxona 1g cada 12 horas, dexametasona 6mg/día, enoxieparina 0,6 diario, Jusvinza 2mg diario y protección gástrica

Figura No. 1: Radiografía de tórax



Desde el punto de vista respiratorio a pesar de oxigenoterapia por cánula nasal que se incrementó a 15 litros/minuto, y posición prono persistía desaturación por lo que se decidió en sus primeras 12 horas de evolución el inicio de la ventilación mecánica no invasiva, en decúbito lateral, por inadecuada tolerancia de la posición anterior, en modalidad CPAP, con parámetros iniciales bajos para lograr tolerancia, con PEEP: 5 CmH₂O, FiO₂: 50%, Presión soporte (PS): 12 CmH₂O, con lo que logró saturaciones de 90%.

Evolución:

Paciente en el que se logró aumento progresivo de los parámetros ventilatorios (PEEP: 8, FiO₂: 60%, PS: 12 CmH₂O) alcanzando SpO₂ de 95% con posterior disminución con el objetivo de lograr el destete. Permaneció por 8 días con ventilación mecánica no invasiva presentando mejoría del cuadro respiratorio y se comenzó alternancia con oxigenoterapia por catéter nasal a 10 litros/minuto en posición prono, con lo que se logró mantener SpO₂ superior a 90%, con una media de 92%, disminuyendo durante la movilización en el lecho hasta un 85%, pero con adecuada tolerancia, por lo que a partir de este momento se mantuvo con ventilación espontánea y oxígeno suplementario. Se recibió PCR negativo al día 23 de su evolución desde el inicio de los síntomas. El día 15 de su evolución en sala presentó cuadro febril de 38 °C, SpO₂ 80%, con aumento de los requerimientos de oxígeno. Al examen físico a nivel del tórax se evidencia murmullo vesicular disminuido en ambos campos pulmonares, ascenso de los crepitantes hasta tercio medio de ambos hemitorax, estudio radiográfico evolutivo con empeoramiento de infiltrados periféricos además de presencia de infiltrado basal izquierdo, con tendencia a la consolidación se decide rotación de antibióticos empíricos para cubrir gérmenes involucrados en neumonía asociada a cuidado de la salud, debido a que en el hospital no se contaban con medios de cultivo por lo que no se consigue aislar germen

Figura No. 2: Radiografía de tórax





Se logró mejoría clínica, después de concluir 10 días de combinación antibiótica de cefepime 1 gramo cada 8 horas y vancomicina 1 gramo cada 12 horas y se propuso traslado a sala abierta, el cual se difiere por presentar nuevamente desaturación del 74%, asociado a cuadro de melena amplia en relación con sangramiento digestivo alto disminuyendo los valores de hemoglobina hasta 75g/L, se suspendió anticoagulación, esteroides, y se inició tratamiento con inhibidores de la bomba de protones, se realizó transfusión sanguínea en dos ocasiones y una de plasma fresco congelado, con evolución satisfactoria, siendo egresado del servicio tras una estadía que se prolongó hasta los 42 días.

DISCUSION:

La pandemia por el nuevo coronavirus SARS-CoV-2 ha tenido un impacto inconmensurable en nuestra sociedad y en nuestro sistema sanitario, ha causado un enorme número de muertes, especialmente entre los más desfavorecidos.

La mortalidad entorno a esta enfermedad ha sido más frecuente en la edad avanzada y personas con comorbilidades que son factores de riesgo de gravedad llevando a una alta mortalidad en pacientes seniles con comorbilidades asociadas.²⁴

Esta enfermedad es más probable que afecte a hombres mayores con comorbilidades, provocando enfermedades respiratorias graves e incluso mortales,⁶ en concordancia con los pacientes que han sido ingresado a la Unidad de Cuidados Intensivos del Centro Especializado Ambulatorio Playa de Girón que corresponden al 59,7% de pacientes atendidos, siendo estos el 35,8% hombres mayores de 70 años, de los cuales 87.8% tenían antecedentes de enfermedades crónicas, como el caso del paciente presentado.

En la pandemia actual, el intervalo durante el cual un individuo es potencialmente infeccioso no se ha determinado con exactitud, y la etapa en que se produce la eliminación del virus es variable y en gran medida depende de la gravedad de la enfermedad. ²⁵ De tal forma, en pacientes con enfermedad leve, se estima que la duración del periodo de infectividad es de aproximadamente 10 días; pero es mayor en pacientes con enfermedad grave, con un rango entre 8 y 37 días, ^{25,12} nuestro paciente negativizó PCR al día 23 de su evolución. Respecto al periodo de incubación, se ha propuesto que puede ser hasta de 14 días, teniendo como mediana de aparición de los síntomas al cuarto/quinto día de exposición. ²⁶ Estos datos epidemiológicos concuerdan con nuestro caso presentado.

Inicialmente, el paciente presentó las manifestaciones típicas que han sido descritas para infección por SARS-CoV-2; es decir, fiebre, disnea, tos, odinofagia, astenia, adinamia²⁷ y radiografía correspondiente con la enfermedad.

La ventilación mecánica no invasiva (VNI) con presión positiva es una opción terapéutica efectiva en el tratamiento de la insuficiencia respiratoria. A pesar de sus ventajas, en el escenario de la insuficiencia respiratoria aguda causada por el síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), existe insuficiente información sobre los efectos benéficos de la VNI, comparada con la ventilación mecánica convencional. El SDRA es la forma más grave de falla respiratoria aguda tratada en las unidades de cuidados críticos; la mortalidad oscila entre el 25-31%.²⁸ Evidencia de muy baja calidad proveniente de series de casos de pacientes con infección respiratoria por SARS CoV 2 tratados con terapia de alto flujo con cánula nasal o con VNI, adicionado a otros tratamientos, no permite establecer su eficacia en la reducción de la mortalidad o en la mejoría clínica, ²⁹ sin embargo el desenlace de nuestro paciente a pesar de su edad, comorbilidades y complicaciones fue exitoso.

Los pacientes críticamente enfermos tienen alto riesgo de desarrollar superinfecciones, ya sea bacterianas o fúngicas, la prevalencia está alrededor del 14% según un metaanálisis reciente sin embargo no hubo distinción entre infecciones tardías y tempranas, ³⁰ como es el caso del paciente presentado es por esto que se inició terapia antibiótica inicial y rotación (empírica), debido a la imposibilidad de cultivos, con lo que presentó una mejoría clínica, de laboratorio y radiográfica. El sangrado gastrointestinal (SGI) en pacientes con SARS-CoV-2 plantea desafíos únicos. El riesgo de hemorragia digestiva aumenta con el uso de anticoagulación sistémica, con un riesgo anual estimado del 4,5- 8%. Para manejar de manera efectiva estos pacientes complejos y prevenir reingresos hospitalarios por sangrado gastrointestinal, la estratificación del riesgo antes del inicio de la anticoagulación es esencial. Los factores de riesgo de hemorragia digestiva (HD) en pacientes con anticoagulantes incluyen edad avanzada, antecedentes de HD, insuficiencia renal crónica, infección por *H. pylori*, uso concomitante de fármacos antiplaquetarios y lesiones preexistentes del tracto gastrointestinal. ^{31,32} En nuestro caso los factores de riesgo que propiciaron el terreno para la aparición de la complicación fueron edad avanzada, uso de anticoagulantes y esteroides, no contando en ese momento con la posibilidad de monitoreo de Dímero D.

La fisiopatología de esta enfermedad ha generado diversas hipótesis entre esta la tormenta inflamatoria y la trombosis las que justifican el uso de corticoides inmunomoduladores, y la anticoagulación. ³³La dexametasona se recomienda bajo estricto seguimiento de control de infecciones y farmacovigilancia, y siempre de acuerdo con los criterios descritos en el estudio original: se debe utilizar únicamente en pacientes hospitalizados por infección confirmada por SARS-CoV-2 o con sospecha clínica de COVID-19, que requieran de oxigenación suplementaria o estén en ventilación mecánica y en dosis de 6 mg una vez al día durante 10 días.³⁴ Este medicamento ha demostrado disminuir la mortalidad es por esto que se consideró dentro del protocolo terapéutico para pacientes con COVID-19 que ingresan a nuestra Unidad de Cuidados. El uso de anticoagulación en nuestro paciente estuvo en concordancia con la fisiopatología de la enfermedad y el uso del péptido inmunomodulador Jusvinza (CIGB258) quedó establecido en el protocolo de actuación para pacientes graves y críticos con la COVID-19. ³⁵



En la pandemia actual por COVID 19, los pacientes hospitalizados que reciben tratamiento antibiótico oscilan entre el 54% al 100% de los casos.^{36, 37} Reportes iniciales en población asiática describieron una frecuencia de coinfección bacteriana menor al 1%,³⁶ (menor para coinfección viral^{38, 39, 40} sugiriendo que la positividad para otro microorganismo haría improbable la infección por SARS-CoV2. ⁴⁰ Descripciones más recientes, sin embargo, han detectado tasas de coinfección SARS-Cov2 con otros patógenos respiratorios virales en hasta el 20% de los casos, haciendo imperativo el manejo de todos los pacientes sospechosos como casos positivos para SARS-CoV2 hasta tener la prueba negativa. ⁴⁰ Durante la pandemia actual, el virus sincitial respiratorio se presenta como la segunda causa de coinfección y la principal en aquellos casos negativos para SAR-CoV2. ^{40, 41}

CONCLUSIONES:

Nos encontramos frente a un paciente COVID 19 confirmado, de edad avanzada diabético y fumador que ingresó con neumonía grave y distrés respiratorio agudo moderado, que tuvo una buena tolerancia y respuesta a la ventilación no invasiva pero que en su evolución desarrolló una sobreinfección bacteriana, y un sangramiento digestivo alto, pese a esto el tratamiento instaurado en la unidad de cuidados intensivos, presentó una evolución clínica satisfactoria y fue egresado vivo del servicio y del hospital tras una larga estancia.

El tratamiento del COVID-19 aún es experimental, sin demostrarse hasta la fecha evidencia suficiente para sugerir un esquema de tratamiento sobre otro. Consideramos que al ser una enfermedad cuyas opciones terapéuticas continúan en estudio, iniciar tratamiento basándonos en la fisiopatología (anticoagulación/isocoagulación, corticoesteroides e inmunomoduladores), y en medicamentos que han demostrado eficacia y disminución de mortalidad, sigue siendo una elección aceptable. Resultando de vital importancia la perspicacia clínica ante la sospecha y confirmación de complicaciones que empeoran el pronóstico de estos pacientes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. World Health Organization. Director-General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020. Disponible en: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020>.
2. Zaki AM, Van Boheemen S, Bestebroer TM, Osterhaus ADME, Fouchier RAM. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *N Engl J Med.* 2012;367(19):1814-1820. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1211721>
3. Wilde AH de, Snijder EJ, Kikkert M, Van MJ. Host Factors in Coronavirus Replication. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2017;37:35. Available from: <https://doi.org/10.1007/82>
4. Müller MA, Corman VM, Jores J, et al. Mers coronavirus neutralizing antibodies in camels, eastern Africa, 1983-1997. *Emerg Infect Dis.* 2014;20(12):2093-2095. Available from: <https://doi.org/10.3201/eid2012.141026>
5. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020;323(11):1061-9. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>
6. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020;395(10223):507-13. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)
7. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. [consultado 25 Jun 2020]. Disponible en: <https://covid19.who.int/>
8. Cuba frente a la COVID 19. Boletín de la OPS/OMS. Vol. 24 N°2 mayo-junio 2020;2. Disponible en: <https://iris.paho.org>
9. 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; 382:1708-20. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>
10. COVID-19: número acumulado de casos en el mundo 2020-2021. Publicado por Abigail Orús, 6 dic 2021. Disponible en: <https://es.statista.com/estadisticas/1104227>
11. COVID-19 8 diciembre 2021. Parte de cierre del día 7 de diciembre a las 12 de la noche. Disponible en: <https://salud.msp.gob.cu>
12. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395(10229):1054-62, 2020;2019 (20):2019-2020. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3).
13. Berenguer J, Ryan P, Rodríguez Bano J, Jarrín I, Carratalá J, Pachón J, et al. Characteristics and predictors of death among 4035 consecutively hospitalized patients with COVID-19 in Spain. *Clin Microbiol Infect.* 2020;26, Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2020.07.024>.



14. Casas Rojo JM, Antón Santos JM, Millán Núñez Cortés J, Lumbreras Bermejo C, Ramos Rincón JM, Roy Vallejo E, et al. Clinical characteristics of patients hospitalized with COVID-19 in Spain: results from the SEMI-COVID-19 Registry. *Rev Clin Esp.* 2020;220:480-94. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rce.2020.07.003>.
15. García Vidal C, Sanjuan G, Moreno García E, Puerta Alcalde P, Garcia Pouton N, Chumbita M, et al. Incidence of co-infections and superinfections in hospitalised patients with COVID-19: a retrospective cohort study. *Clin Microbiol Infect.* 2020, Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2020.07.041>.
16. Lv Z, Cheng S, Le J, Huang J, Feng L, Zhang B, et al. Clinical characteristics and co-infections of 354 hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Microbes Infect.* 2020;22(4-5):195-9, Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.micinf.2020.05.007>
17. Verity R, Okell LC, Dorigatti I, Winskill P, Whittaker C, Imai N, Cuomo Dannenburg G, Thompson H, Walker P, Fu H, Dighe A, Griffin JT, Baguelin M, Bhatia S, Boonyasiri A, Cori A, Cucunubá Z, Fitz John R, Gaythorpe K, Green, W, Ferguson NM. (2020). Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis. *The Lancet. Infectious diseases*, 20(6), 669-677. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30243-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30243-7)
18. Ponce M. Estos son los síntomas del coronavirus, por porcentajes de incidencia: fiebre, casi siempre; tos y fatiga. ABC Sociedad. Madrid-España. [Actualizado el 25/03/2020]. Recuperado en: https://www.abc.es/sociedad/abci-estos-sintomas-coronavirusporcentajesincidencia-fiebre-casi-siempre-y-fatiga%202003231427_noticia.html?ref=https:%2F%2Fwww.google.com%2F
19. Xie X, Zhong Z, Zhao W, Zheng C, Wang F, & Liu, J. (2020). Chest CT for Typical Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pneumonia: Relationship to Negative RT-PCR Testing. *Radiology*, 296(2), E41-E45. Disponible en: <https://doi.org/10.1148/radiol.202000343>.
20. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2020;2019:3-6. Available from: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>
21. Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. *Jama.* 2020;2019:2019-2020. Available from: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4683>
22. Abushahin A, Degliuomini J, Aronow WS, Newman TG. A case of spontaneous pneumothorax 21 days after diagnosis of coronavirus disease 2019 (COVID-19) pneumonia. *Am J Case Rep.* 2020;21:e925787. Disponible en: <https://doi.org/10.12659/ajcr.925787>
23. Turchetto ES, Tusman G, Makinistian RL. Ventilación mecánica en la lesión pulmonar por SARS-CoV-2: ¿Qué puede aportar la capnografía volumétrica? *Rev Esp Anestesiología y Reanimación.* 2020. [Epub ahead of print]. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1016%2Fj.redar.2020.05.008>
24. Ministerio de Sanidad España. Información Científica-Técnica. Enfermedad por Coronavirus, COVID 19. Centro de coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias, Madrid-España. [Actualizado el 28/08/2020]. Recuperado en: <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCoV/documentos/ITCoronavirus.pdf>
25. Liu Y, Yan LM, Wan L, et al. Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19. *Lancet Infect Dis.* 2020;2019 (20):2019-2020. Available from: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30232-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30232-2)
26. Li Q, Guan X, Wu P, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *N Engl J Med.* 2020:1199-1207. Available from: <https://doi.org/10.1056/nejmoa2001316>
27. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497-506. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
28. Evans TW, Albert RK, Angus DC, Bion JF, Chiche JD, Scott K, et al. International Consensus Conferences in Intensive Care Medicine. Noninvasive pressure ventilation in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001[acceso: 3/10/2020]; 163(1):283-91. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11208659/>
29. Secco A, García Martí S, Pichon - Riviere A, Augustovski F, Alcaraz A, Bardach A, Ciapponi A. Ventilación no invasiva en COVID-19. Documentos de evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida N° 774, Buenos Aires. Argentina. 16 de mayo de 2020. ISSN 1668-2793. Disponible en: www.iecs.org.ar.
30. Bassetti M, Marin H, Kollef J. Sobreinfecciones Bacterianas y Fúngicas en pacientes críticamente enfermos con COVID-19. *Intensive Care* 2020, *Intramed.* Recuperado en: www.intramed.net/contenido.asp?contenido=96733
31. Hylek EM, Evans-Molina C, Shea C, et al. Major hemorrhage and tolerability of warfarin in the first year of therapy among elderly patients with atrial fibrillation. *Circulation.* 2007;115:2689-2696.



32. Schelleman H, Brensinger CM, Bilker WB, et al. Antidepressant-warfarin interaction and associated gastrointestinal bleeding risk in a case-control study. *PLoS ONE*. 2011;6:e21447.
33. Kollias A, Kyriakoulis KG, Dimakakos E, Poulakou G, Stergiou GS & Syrigos K (2020). Thromboembolic risk and anticoagulant therapy in COVID-19 patients: emerging evidence and call for action. *British journal of haematology*, 189(5), 846-847. Available from: <https://doi.org/10.1111/bjh.16727>
34. Gobierno de México. Recomendaciones para el tratamiento de la infección por SARS-CoV-2, agente causal del COVID-19. Recuperado en: [Recomendaciones para tratamiento SARS-CoV2.pdf](#)
35. Venegas Rodríguez R, Peñ -Ruiz R, Santana Sánchez R, Bequet Romero M, Hernández Cedeño M, Santiesteban Licea B, García A, Aroche de Dios P, Oliva Pérez D, Rosario Cruz L, Esquivel Moynelo I, García Sánchez M, Martínez Donato G, Guillén Nieto G, Domínguez Horta M. Péptido inmodulador CIGB-258 para el tratamiento de pacientes graves y críticos con la COVID-19. *Revista Cubana de Medicina Militar [Internet]*. 2020 [citado 9 Dic 2021]; 49 (4) Disponible en: <http://www.revmedmilitar.sld.cu/index.php/mil/article/view/926>
36. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>
37. Rawson TM, Moore LSP, Zhu N, Ranganathan N, Skolimowska K, Gilchrist M, et al. Bacterial and fungal co-infection in individuals with coronavirus: A rapid review to support COVID-19 antimicrobial prescribing. *Clin Infect Dis*. 2020; epub ahead. Disponible en <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa530>
38. Wu X, Cai Y, Huang X, Yu X, Zhao L, Wang F, et al. Co-infection with SARS-CoV-2 and Influenza A Virus in Patient with Pneumonia, China. *Emerg Infect Dis*. 2020;26(6):1324-1326. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.3201/eid2606.200299>
39. Touzard-Romo F, Tapé C, Lonks JR. Co-infection with SARS-CoV-2 and Human Metapneumovirus. *R I Med J* (2013). 2020;103(2):75-6. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00259-020-04735-9>
40. Kim D, Quinn J, Pinsky B, Shah NH, Brown I. Rates of Co-infection between SARS-CoV-2 and Other Respiratory Pathogens. *JAMA*; 2020. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6266>
41. Jiang S, Liu P, Xiong G, Yang Z, Wang M, Li Y, et al. Coinfection of SARS-CoV-2 and multiple respiratory pathogens in children. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. De Gruyter; 2020. Epub ahead. Disponible en: <https://doi.org/10.1515/cclm-2020-043>