

COMPARECENCIA

Prof. Emilio Bouza Santiago

Fecha 9 de junio de 2020

Muy buenos días. Me llamo Emilio Bouza Santiago, tengo 73 años y trabajo en hospitales desde los 18 años. Soy Catedrático Emérito de la Universidad Complutense. He sido Fundador de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica y desde 1984, hasta mi jubilación, Jefe del Servicio de Microbiología Clínica y E. Infecciosas del Hospital Gregorio Marañón. Sigo trabajando en ese Servicio como Emérito Asistencial de la Comunidad de Madrid. Antes de nada, deseo agradecer la distinción que ustedes me hacen al considerar mi opinión, de potencial interés para las deliberaciones de esta Cámara.

Entiendo que la pandemia de infección por Coronavirus SARS tipo 2 y sus consecuencias son el motivo más inmediato de la crisis en que nos encontramos y desearía sintetizarles en unas pocas palabras mis impresiones, alrededor de esta crisis, sobre las deficiencias estructurales de nuestro sistema, las deficiencias específicas de esta crisis y también expresar alguna idea de cómo deberíamos, en mi opinión, corregir algunos problemas en un futuro inmediato.

Durante esta crisis he participado voluntariamente en la asistencia a los enfermos de COVID de mi institución, como no podía ser de otra manera, y me he ocupado principalmente de los profesionales infectados y de las personas con COVID que se daban de alta desde urgencias para control domiciliario. Al final del documento que les entrego les hago llegar un anexo con las principales informaciones bibliográficas sobre la pandemia que han ido surgiendo en revistas científicas sobre este tema a lo largo de estos meses. Es el material que semanalmente he ido haciendo llegar a mis compañeros más jóvenes en el hospital y he pensado que quizá pudiera ser útil a algunos ustedes.

1. ALGUNAS DEFICIENCIAS DE BASE DE NUESTRO SISTEMA ANTE GRANDES CRISIS

1.- En más de 40 años de vida hospitalaria no he recibido nunca un plan de contingencia de grandes catástrofes en que me sintiera implicado. Cuando me refiero a catástrofes, no hablo sólo de las contingencias causadas por agentes infecciosos, sino también por agentes químicos o físicos.

2.- Los estamentos de la atención sanitaria: Medicina de Familia, Hospitales, Salud Pública, Servicios de Epidemiología, Sanidad Exterior, son estamentos relativamente estancos sin la adecuada conexión entre ellos.

3.- Durante años, se ha minimizado la importancia de especialidades como la Microbiología y las Enfermedades Infecciosas. Muchos hospitales de España no tienen servicio de Microbiología y han de referir sus muestras a laboratorios a distancia, con una idea de eficacia industrial, pero totalmente alejados de la práctica clínica diaria basada en el contacto directo entre facultativos.

4.- La Especialidad de Enfermedades Infecciosas, de cuyo primer proyecto presentado al Ministerio soy autor, sigue, tras más de 40 años sin ser aprobada en nuestro País.

5.- No conozco un plan de bioterrorismo eficiente que conozcan los sanitarios de hospitales y con el que se entrenen periódicamente.

6.- Los planes docentes están demasiado confinados al ámbito de las distintas especialidades y no orientados a la coordinación entre ellas en situaciones precarias y de catástrofes. No es fácil, ni siquiera en este momento, formar equipos multidisciplinares ante problemas concretos en la mayoría de las instituciones que conozco.

7.- La coordinación y el trabajo conjunto entre médicos y enfermeras que surge de modo natural entre ambos colectivos ha venido siendo dificultado por intereses gremiales mal entendidos.

8.- La selección de profesionales para el sistema sanitario, bajo la apariencia de una enorme transparencia, se ha deteriorado postergando las competencias profesionales a las de otro tipo. Los profesionales ven mermada su independencia profesional con situaciones de temporalidad en el empleo y precariedad en las que la Administración da el peor ejemplo.

9.- La fragmentación del sistema sanitario en diferentes autonomías hace muy poco atractivo el libre flujo de profesionales competentes de unos territorios a otros.

10.- Las ayudas a la investigación se han burocratizado extraordinariamente, haciéndola poco atractiva para la gente joven. Nuestro sistema es mucho más exigente en las “promesas” de un proyecto que en el juicio de sus resultados.

2. ALGUNAS DEFICIENCIAS ESPECIFICAS ANTE ESTA PANDEMIA

1.- Hemos aceptado que se trataba de un brote de Coronavirus parecido a los anteriores y que se comportaría como los anteriores. Que se limitaría a China y que impactaría muy poco en países occidentales.

2.- La estrategia Nacional es una estrategia tomada de la experiencia Ebola. Pocos casos, muy localizados y tratados en un solo Centro. Se asume que estos problemas no se expanden y se confinan.

Hemos sobrevalorado nuestra capacidad de confinar un brote.

3.- Desde que el virus apareció en Italia y con evidencia de transmisión de persona a persona, se ha perdido, en mi opinión, un tiempo no inferior a 10 días en reaccionar adecuadamente en España.

4.- En mi institución ingresó el primer paciente con COVID el día 1 de marzo. El día 10 de marzo ya había 100 pacientes con este diagnóstico en nuestro Centro. Lo mismo estaba ocurriendo en otros hospitales de España.

5.- Las deficiencias en el aprovisionamiento de material han sido constantes, no sólo de equipos de protección individual, sino también de reactivos de laboratorio.

6.- El afán de dar algún tratamiento útil, nos ha llevado con frecuencia a la improvisación y a la iatrogenia, olvidando el principio hipocrático de “Primum non nocere”.

7.- La epidemia ha puesto de manifiesto que la formación de muchos especialistas es demasiado estrecha y que áreas como los conocimientos en cuidados críticos tienen que ser de dominio más general para la totalidad de los médicos.

8.- Los servicios de Microbiología de la mayoría de los hospitales españoles que disponen de tales servicios, no tienen un funcionamiento pleno de 24 horas/ 7 días a la semana. En ellos se escatiman las técnicas más vanguardistas confundándose con frecuencia por los gestores locales, el precio de los reactivos con el coste de los procesos.

9.- La epidemia ha puesto de manifiesto la falta de los adecuados servicios en las residencias de ancianos que a mi juicio no tienen la adecuada conexión ni con los servicios de primaria ni con los hospitalarios.

10.- Muchos de los servicios destinados a coordinar la investigación no han sido capaces de reaccionar adecuadamente facilitando la realización de ensayos clínicos rápidos, multi-hospitalarios que permitieran arrojar algunas soluciones con adecuada prontitud.

LECCIONES POSITIVAS DERIVADAS DE ESTA CRISIS QUE DEBEN SER UTILIZADAS

1.- La capacidad de entrega del personal sanitario ante esta crisis no necesita ser recalcada. Todo el mundo ha dado lo mejor de sí mismo y sin medida alguna. Me ha impresionado particularmente la entrega de los jóvenes profesionales, luchando, con absoluto desprecio por su seguridad personal. El sentimiento de unidad del mundo sanitario debe ser potenciado e independizado de intereses espurios.

2.- Los hospitales han respondido con una capacidad de readaptación magnífica. Se han multiplicado, de la noche a la mañana, las camas generales y las plazas de UVI. Es necesario que esto se plasme en planes de contingencia reales y conocidos por todos.

3.- Está claro que estamos expuestos a crisis de gran dimensión que ocurran en cualquier parte del mundo, de causas naturales o provocadas. Es necesario dotarse de un gran centro Nacional coordinador de emergencias o reformar claramente los existentes.

4.- No podemos seguir dependiendo, como Nación, de un solo proveedor de bienes de consumo sanitario. Es necesario potenciar la industria propia.

5.- El sistema de formación de especialidades médicas tiene que ser revisado a favor de una formación en temas básicos de más amplitud que incluyan un sector de formación común más extenso.

6.- Las Universidades no deben ser ajenas, en sus planes de formación de graduados, a hacer las modificaciones curriculares que esta crisis demanda.

7.- El estado no puede tener a miles de profesionales sanitarios, necesarios, en el subempleo y en la precariedad laboral.

8.- La Telemedicina ha demostrado, particularmente en esta crisis, que precisa ser incorporada plenamente a nuestro sistema de Salud y que el sistema tiene que reorganizarse con esta herramienta

9.- Las Residencias de ancianos, privadas o públicas, tienen que tener una conexión fluida y real tanto con la medicina primaria como con la hospitalaria. Los conceptos de Prevención de la Infección Hospitalaria, tienen que incorporarse plenamente al mundo de las residencias de ancianos.

10.- El sistema de Salud Europeo y Español tienen que incorporar al sistema tanto a inmigrantes como a turistas, en la prevención de las enfermedades importadas.

BREVE DESCRIPCION DE LA INFORMACION BIBLIOGRAFICA QUE SE HA IDO PRODUCIENDO A LO LARGO DE ESTA CRISIS

Algunos hechos publicados en el mes de enero de 2020

El gobierno Chino anuncia un brote de neumonías de etiología desconocida con vinculación epidemiológica a un mercado de comida y animales vivos en Wuhan, China el 31 de diciembre de 2019 (1). Se nos informa sólo de una enfermedad caracterizada por neumonías. Posteriormente supimos que realmente la mayoría de los casos no tienen neumonía.

Desde China, y con gran rapidez, se publica el descubrimiento e identificación de un virus de la Familia Coronaviridae, cuya estructura es diferente a la de los miembros conocidos con anterioridad de dicha familia. Se trata de un betacoronavirus, por tanto, de un virus hasta ahora desconocido (2) e inicialmente denominado 2019-nCoV. Es diferente a MERS-CoV y SARS-CoV y es el 7º miembro de esta familia con capacidad de infectar humanos (2).

Aparecen durante el mes de enero las primeras series en que se relatan las manifestaciones clínicas más frecuentes de la enfermedad. La fiebre estaba presente en el 98% de los enfermos y existían otros signos como tos (76%) mialgia o fatiga (44%). Necesitaron UCI un 32% de aquellos pacientes y fallecieron un 15%. La serie refleja los datos iniciales donde sólo se reconocen como enfermos de COVID19 a los casos más graves, y a la fiebre como un gran marcador de la misma. Hoy sabemos que no tienen fiebre un alto porcentaje de los enfermos con COVID (3) (4). Sólo el 49% de los pacientes de Wuhan tenían exposición clara al mercado de animales. Los autores veían entonces la punta del Iceberg. (5). Los pacientes con peor pronóstico tenían niveles elevados de IL2, IL7, IL10, GSCF, IP10, MCP1, MIP1A, y TNF α (3).

De 1099 pacientes vistos durante el mes de enero de 2020 en 552 hospitales en 30 provincias de China, la mediana de edad fue de 47 años. Un

6% precisó ingreso en UCI, 2.3% precisaron ventilación mecánica y fallecieron el 1.4%. El periodo de incubación fue de una mediana de 4 días. El hallazgo radiológico más frecuente fueron las opacidades en vidrio deslustrado (56 %) (6).

A lo largo del mes de enero, aparecen las primeras evidencias de que la enfermedad puede transmitirse de persona a persona y en lugares alejados de Wuhan (7) y un grupo japonés ya sugiere que los casos en China van a contarse por miles más que por cientos y que la transmisión es más amplia de lo que parece (8).

En un trabajo de Eurosurveillance puede verse como se estimaba el riesgo de importación de SARS-2-CoV para las distintas naciones de Europa en el mes de enero. El riesgo se consideraba más alto para Alemania y el Reino Unido y más bajo para Italia y España. “Italy (11%) and Spain (9.5%) rank as fourth and fifth in terms of risk” (9).

Algunos hechos publicados en el mes de febrero de 2020

Desde Tailandia se comunica que los problemas hemorrágicos pueden ser la primera manifestación clínica de COVID-19 (10) y aparecen desde China datos de 3109 trabajadores sanitarios infectados por SARS-2-CoV, de los que fallecieron 10 (11).

La enfermedad también puede afectar a niños. Entre diciembre y mediados de febrero se diagnosticaron en China 31.211 casos confirmados que causaron 637 muertes. Entre los casos, 9 eran niños, con edades comprendidas entre 1 y 11 meses de edad. Todos tenían infectados previos en sus familias. Ninguno tuvo ninguna complicación, ni requirió ventilación mecánica (12).

Los autores clasifican a los pacientes con COVID-19 en 4 estadios dependiendo de los hallazgos del TAC torácico. El máximo grado de lesión se alcanza en el día +10 (13). Luego supimos que esto no siempre es así. Comparación entre el valor diagnóstico del TAC y de la PCR en pacientes con COVID-19. El TAC podría ser más sensible que la PCR y anunciar antes la resolución del cuadro (14).

En febrero se publican datos sobre la presentación con diarrea de esta enfermedad. Los autores creen que este síntoma está infraestimado y se debe a que los ACE2 que anclan los virus a las células, están ampliamente distribuidos entre las células del tubo digestivo (15).

En febrero se diagnostica en primer paciente de COVID-19 en España, se trata de un caso importado y se considera un problema puntual.

Se nos informa a los servicios de Microbiología de los hospitales que no debemos preocuparnos del diagnóstico. En caso de producirse algún caso, basta con remitir las pruebas al Instituto de Salud Carlos III donde se confirmará el diagnóstico por PCR.

El Consejero de Salud de la Comunidad de Madrid, convoca a los jefes de Servicio de Microbiología y les pide que se pongan de acuerdo para poder realizar PCR, por si el Instituto de Salud Carlos III pudiera verse desbordado. Inicialmente la PCR se realizaría en 4 de los grandes hospitales. Los 4 centros se ponen de acuerdo, comparten técnicas y experiencias y en unos pocos días son capaces de realizar esta técnica y comienzan a hacerlo de manera masiva a partir de los primeros días de marzo.

Algunos hechos publicados en el mes de marzo de 2020

El 1 de marzo ingresa el primer paciente en el Hospital General Universitario Gregorio Marañón (HGUGM), inicialmente en la planta de

hospitalización del Servicio de Microbiología y Enfermedades Infecciosas, que se ve desbordada muy rápidamente. El caso número 100 se alcanza el día 10 de marzo, en nuestro hospital.

Se produce en Alemania una de las primeras demostraciones de la transmisión de humano (asintomático) a humano publicadas y bien documentadas. Una visitante China produce tres casos en Alemania en un mínimo de tiempo (16).

Aparecen descripciones encomiásticas de las “inteligentes” medidas tomadas por el gobierno Chino para contener la epidemia en medio del periodo vacacional del Nuevo Año Lunar (17).

La tasa de contagio entre grupos de personas que tienen un contacto próximo con un infectado de COVID-19 se estimó en China en un 35% (18). Posteriormente hemos sabido que eso depende del tiempo del contacto, de la carga viral del donante y de la proximidad entre donante y receptores.

Se hacen muestreos en las habitaciones de aislamiento de pacientes, de distintas superficies y del aire. Hay eliminación fecal, el aire suele ser negativo y las medidas de limpieza y descontaminación parecen ser eficaces (19).

Comienza a quedar claro en una serie de 191 pacientes en China que el mal pronóstico se asocia, muy particularmente a la edad avanzada y pruebas que sugieren coagulación intravascular. Los pacientes, pese a evolucionar bien, pueden tardar en negativizar la prueba de PCR nasal (20).

Aparecen también datos preliminares de afección cardíaca entre los enfermos con COVID-19, medidos por las cifras de troponina y la presencia de miocarditis. La elevación de troponina (hs-TNI) se asocia a mayor gravedad (21-23).

Recogiendo los datos disponibles de 181 casos confirmados con momento de exposición identificable, se deduce que el periodo de incubación de COVID-19 es de 5,1 días de mediana (95% CI, 4,5 a 5,8 días) y que el 97,5% de los casos sintomáticos lo son en los primeros 11,5 días (CI, 8,2 a 15,6 días) tras la infección (24).

Se puede tener COVID-19 con Radiología de tórax y TAC normales. Los datos originales de China podrían inducir a confusión. Si sólo se hacen pruebas diagnósticas a pacientes graves que ingresan por neumonía, la confusión está servida (25).

Se produce un artículo que recoge la experiencia de la epidemia de Coronavirus en Corea del Sur. Sorprende una mortalidad del 0,5% basada en la realización de pruebas a pacientes sintomáticos y también a sus contactos asintomáticos (26). Hay que revisar los denominadores.

Parece que hay muy poco riesgo de adquisición de Coronavirus por contacto con la Conjuntiva, salvo en pacientes que tengan conjuntivitis (27, 28).

Se revisan los fármacos y sustancias con potencial actividad frente a Coronavirus pero ninguno con eficacia clínica probada (29).

Comienzan a aparecer los datos de la respuesta serológica frente a Coronavirus y los distintos antígenos disponibles para dichas pruebas. La respuesta serológica es similar a la de otros virus (30).

Primer artículo del grupo de Didier Roullet, microbiólogo francés, que apoya el tratamiento combinado con Hidroxicloroquina y Azitromicina, en base a la negativización más rápida de la presencia viral en faringe (31).

Demostración de la potencial transmisión vertical a recién nacidos en 3 de 33 mujeres embarazadas. Los 3 neonatos tienen neumonía. Sobreviven los 3. Existe la transmisión vertical. (32).

Sobre 2143 casos de COVID-19 en niños chinos. Un 90% cursaron asintomáticos (33).

Primeros datos publicados del valor de la ventilación en posición Prono de 12 pacientes con ARDS en UCI de China (34). Esta técnica para mejorar la oxigenación, se ha empleado ampliamente en UVIs de España y del resto del mundo.

Aparecen las primeras recomendaciones para el manejo perioperatorio de los pacientes con Coronavirus destinadas a los anestesiistas (35).

Algunos hechos publicados en el mes de abril de 2020

Se propone un sistema nuevo de clasificar la evolución de la neumonía COVID con CT que mejora los anteriores. Los pacientes reciben una puntuación numérica y se clasifican las lesiones en 4 estadios. (36).

Empiezan a conocerse mejor los trastornos de la inmunidad en estos enfermos. En los pacientes con COVID-19 hay alteraciones de las poblaciones linfocitarias, con linfocitopenia y disminución de linfocitos CD4, que pueden ayudar a determinar el buen y mal pronóstico (37).

Escalofriantes cifras de mortalidad (50%) entre los ingresados en Cuidados Intensivos en Seattle. Las cosas no parecen igual que China (38).

Plena ebullición del problema en Italia. Estudio de 1591 enfermos ingresados en UCIs en la región de Lombardía. La mortalidad, hasta el momento de cerrar el estudio, era de un 26% (39). Sorprendentemente, entre los 522 pacientes con Enfermedad Inflamatoria Intestinal en la ciudad de Bérgamo (Italia), muchos de los cuales reciben inmunomoduladores, no se han producido casos (40). Sugiere que la inmunodepresión podría ser un arma terapéutica.

Comienzan a aparecer los primeros datos sobre manifestaciones neurológicas en enfermos con COVID19 (41).

Comienzan a aparecer los primeros casos tratados con sueroterapia en China (42).

Algunos de los medicamentos como la hidroxicloroquina tienen riesgos de arritmias, particularmente cuando se asocian a azitromicina (43).

Primera experiencia de COVID-19 en la población pediátrica en 30 hospitales de Madrid. De 365 niños con despistaje de Coronavirus, fueron positivos 41 (11,2%). Las edades variaron entre 0 y 15 años y la mediana de edad de los positivos fue de 1 año. Se ingresaron 20 de los 41 casos confirmados y precisaron UVI 4. No hubo ningún fallecimiento (44). En Estados Unidos, un 1,7% de los casos de COVID19 ocurren en niños. Se hospitalizaron el 5,7% de los casos y hubo 3 muertes (45)

La anosmia (pérdida del olfato) y la disgeusia (alteración en la percepción del sentido del gusto) aparecen como signos altamente sugerentes de la enfermedad (46).

No hay evidencia de que las mascarillas de tela tengan efecto alguno en su utilización comunitaria en espacios abiertos. Pueden producir una falsa sensación de seguridad (47).

Frecuente presencia de Coronavirus en superficies, ratones de ordenadores y en aerosoles en un radio de 4 metros de los pacientes, particularmente en UCIs (48).

Se espera que el COVID19 aumente considerablemente la tasa de suicidios. Es posible implantar una política de prevención con TelePsiquiatría (49).

Uso compasivo de Remdesivir en pacientes hospitalizados por COVID-19. Los resultados no permiten, a mi juicio, ninguna conclusión clara en ese momento (50, 51)

Prevalencia de Trombosis Venosa Profunda en el 25% de 81 pacientes ingresados en la UCI. Son predictores de TVP un Dímero D elevado que tiene una sensibilidad del 85%, especificidad del 88,5% y valor predictivo negativo del 94,7% (52).

Guías rápidas para manejo del COVID-19, emitidas por la IDSA (Infectious Diseases Society of America). Sólo recomiendan Kaletra, Dolquina, Azitromicina y Tocilizumab entre los ingresados en un hospital y en el contexto de un ensayo clínico. Contrarias al uso de corticosteroides (53).

Comienzan a aparecer los estudios contradictorios sobre la utilidad de la hidroxiclороquina. Hay un estudio preliminar y descorazonador que no encuentra diferencias entre los pacientes que reciben hidroxiclороquina y los que reciben tratamiento de soporte (54).

Recordatorio de las medidas de seguridad que deben tener los laboratorios que hacen diagnóstico de COVID-19 (55)

Revisión de la información existente sobre el síndrome cardiovascular agudo causado por COVID-19, fundamentalmente una miocarditis viral. Puede afectar hasta un 20-30% de los enfermos (56).

Síndrome de Miller-Fisher y polineruritis craneal en dos pacientes con COVID-19 diagnosticados en Madrid, con buena recuperación final. Anosmia, ageusia, oftalmoparesia, parálisis oculomotora, arreflexia, disociación albuminocitológica y test de anticuerpos IgG GD1b positivo (57).

Meta-análisis sobre el valor del TAC torácico (CT) en el diagnóstico de COVID-19. La sensibilidad global para CT y PCR fue, respectivamente 94% y 89%, y la especificidad del CT fue del 37%. El uso sistemático del CT no es recomendable para despistaje (58).

En una encuesta realizada por las autoridades chinas a los niños confinados por la cuarentena COVID-19, un 22,6% manifestaron depresión y un 18,9% cuadros de ansiedad (59).

Uno de los primeros estudios publicados sobre brotes de COVID19 en residencias de ancianos. Se trataba de una residencia de 89 ancianos donde se inicia un estudio tras detectar el primer caso. Veintitrés días después eran positivos el 64% de los residentes para SARS-CoV-2. Algo más de la mitad eran asintomáticos (56%) aunque algunos desarrollaron síntomas después (presintomáticos). Precisarón ingreso 11 de 57 y fallecieron 15 (mortalidad del 26%). La secuenciación demostró que había dos clones circulantes (60). Los datos son muy semejantes a los obtenidos por nuestro grupo en residencias de ancianos en Madrid.

Encuesta a 67 directores de hospitales en USA sobre la existencia o no de comisiones de selección para acceder a ventilación mecánica. Más de la mitad, 36 (53.7%) no tenían tales comisiones. En los que las tenían, la composición y los fundamentos de decisión eran muy variables. Los criterios más

frecuentemente usados eran: beneficio, necesidad, edad, conservación de recursos y simple sorteo. La composición de dichas comisiones también fue variable (61).

Espectro de COVID19 en niños en China. De 1391 niños testados, 171 (12,3%) tenían la enfermedad. No siempre fue benigna la evolución y un niño falleció (62).

Primeros datos de niños con COVID en Italia. Datos de 100 casos consecutivos de niños italianos con COVID-19 comparadas con series chinas y norteamericanas. Los 100 niños representan un 1% del total de casos, precisaron hospitalización el 11% y no falleció ninguno. De los 9 pacientes que precisaron soporte respiratorio, 6 tenían enfermedades de base. La tos, el rechazo del alimento y la fiebre fueron las manifestaciones más frecuentes (63).

Datos discrepantes del resultado de Remdesivir en estudios realizados en China y los llevados a cabo en el mundo occidental. Estudio con Remdesivir, randomizado, llevado a cabo en China. Estudio doble ciego, en 237 pacientes, comparando Remdesivir y placebo. El Remdesivir tardó menos en alcanzar una mejoría clínica significativa en la escala de gravedad pero esa diferencia no alcanzó la significación estadística. Se paró el tratamiento por efectos adversos en el 12% de los casos de Remdesivir y en el 5% de los que recibían placebo (64). Nota de prensa de Gilead anticipando los resultados de un estudio que compara 5 frente a 10 días de Remdesivir y que no muestra diferencias. El estudio es abierto y parece que no incluye placebo. La nota de prensa afirma que Remdesivir no está comercializado y que el fármaco no ha demostrado todavía eficacia ni seguridad en el tratamiento de COVID-19 (65).

Refugio para indigentes en Boston donde se hace una búsqueda activa de SARS-CoV-2. Resultan positivos por PCR 147/408 (36%). La mayoría de ellos asintomáticos (88%) (66)

Puede detectarse genoma de SARS-CoV-2 en aerosoles, particularmente en los cuartos de baño de los pacientes (67).

Trabajo español magnífico que recoge 429 casos de lesiones cutáneas en pacientes con COVID-19 con su correspondiente atlas fotográfico. Las lesiones se agrupan en los siguientes 5 patrones: Eritema y edema distales (19%), erupciones vesiculares (9%), lesiones urticariformes, principalmente en tronco (19%), lesiones maculopapulares (47%) y livedo o necrosis (6%) (68).

Algunos hechos publicados en el mes de mayo de 2020

Meta-análisis de pacientes con COVID-19 que desarrollan insuficiencia renal. La incidencia global es variable y oscila alrededor del 2%. La mortalidad en la población que la desarrolla es mayor del 90%. Marcador de muy mal pronóstico (69).

Estudio prospectivo sobre la asociación del crecimiento de la pandemia con factores climáticos y con implantación de medidas de protección, realizado en 144 áreas geopolíticas en todo el mundo. El crecimiento de la epidemia no depende de la latitud ni de la temperatura y sólo débilmente de la humedad. El análisis multi-variable demuestra una gran asociación con la implementación de medidas de control como el cierre de las escuelas, la prohibición de actos de masas y el distanciamiento social (70).

Las mujeres embarazadas que se infectan por SARS-CoV-2, pueden desarrollar SDRA y fallecer, como acreditan dos recientes artículos (71, 72)

Los pacientes más graves por COVID-19 tienen descensos significativos de los linfocitos T (CD3, CD4 y CD8). El cociente CD4/CD8 está aumentado. Los pacientes que negativizan la PCR corrigen las cifras de linfocitos T, que no se corrigen significativamente en los que persisten con PCR positiva (73).

Serie de 12 autopsias a pacientes muertos por COVID19. Había trombosis venosa profunda (TVP) en 7 de los 12 pacientes (58%) en los que no se sospechaba. La TVP fue la causa directa de la muerte en 4 enfermos (74).

Revisión sistemática de infecciones por coronavirus en Personal Sanitario. De 43 estudios sobre incidencia, 15 se refieren a SARS-CoV-2. En lo referente a factores de riesgo, 3 artículos son de SARS-CoV-2. Entre 3 y 6% de los casos de COVID-19 ocurren en personal sanitario. Los factores de riesgo más frecuentes asociados a la adquisición fueron: deficiente higiene de manos, trabajar en áreas de alto riesgo, número de horas de trabajo y uso inadecuado de los equipos de protección (75).

Si la frecuencia de SARS-CoV-2 es menor del 10% de las muestras, es rentable testar las PCR en agrupación ("pooling"). El ideal es agruparlas de 5 en 5 (76).

Recomendaciones de los anestesiólogos italianos para el manejo clínico de pacientes con infección grave por COVID-19 (77).

SARS-CoV-2 puede eliminarse en el semen y esa eliminación puede prolongarse en el tiempo (78).

Serie en fase de pre-publicación del Hospital la Paz de Madrid. En total, 2.226 adultos ingresados consecutivamente por COVID-19. Mortalidad del 20,7%.(79)

COVID19 en fumadores. Meta-análisis que revisa 15 estudios válidos. La mortalidad de COVID19 en fumadores fue 7,4%. La prevalencia de pacientes EPOC entre los pacientes con COVID fue del 9%. El riesgo de formas graves en EPOC duplica el de otras situaciones y ocurren en el 33% de los fumadores activos y en el 46% de los ex fumadores (80).

Revisión sistemática de COVID en niños en que se incluyen 24 estudios. Los niños parecen infectarse tanto como los adultos pero con formas más leves o asintomáticas (81) .

Revisión sistemática del valor y tipo de los equipos de protección para cirujanos ante la epidemia de COVID19 y de las alternativas ante la escasez de algunos de dichos equipos (82).

Revisión sistemática sobre hepatopatía en enfermos con COVID que incluye 43 estudios. Las manifestaciones hepáticas consisten, generalmente, en elevaciones leves o moderadas de transaminasas, hipoalbuminemia y prolongación del tiempo de protrombina. Histológicamente puede haber desde inflamación no específica a necrosis masiva (83).

Revisión Cochrane sobre el uso de sueros hiperinmunes para el tratamiento de COVID: Identifican 8 estudios con un total de 32 pacientes incluidos. Los estudios son inconsistentes y no válidos. Hay 47 ensayos clínicos en marcha (84).

Meta-análisis sobre eficacia terapéutica y criterios de gravedad, recién publicado pero que se nutre de datos disponibles hasta el 15 de marzo de 2020. Selecciona 45 estudios que suman 4.203 pacientes, procedentes de China, Singapur y Corea. Ocurre SDRA en 18,4%, ingreso en UCI en 10,9% y muerte en 4,3%. Predicen ingreso en UCI la leucocitosis, elevación de transaminasas, elevación de LDH y de procalcitonina. El tratamiento con Lopinavir/Ritonavir no disminuyó el SDRA ni la mortalidad. Los corticosteroides aumentaron el riesgo de SDRA (85).

Aparecen los primeros datos sobre infección nosocomial (adquirida en el hospital) en pacientes con COVID19. Hallazgos broncofibroscópicos en pacientes en UCI en un hospital de Barcelona. En un 28% de los casos se aislaron microorganismos característicos de la Neumonía del Ventilado Mecánico como *Pseudomonas aeruginosa* (n=7), *Staphylococcus aureus* (n=2), *Klebsiella aerogenes* (n=2), *Enterobacter cloacae* (n=2), *Enterobacter faecalis* (n=2),

Escherichia coli (n=1), *Streptococcus anginosus* (n=1) y *Prevotella melaninogenica* (n=1). Algunos pacientes tenían cilindros inflamatorio-hemorrágicos en grandes bronquios (86).

Elevadísima incidencia de Trombosis Venosa Profunda (TVP) en extremidades inferiores en pacientes ingresados con COVID 19 en UCIs en China, pese a heparinización profiláctica con heparina de bajo peso molecular. Estudio sistemático a todos los pacientes con ecografía compresiva. Tenían TVP 41/48 pacientes (85.4%), 36 (75%) sólo distal y 5 proximal (10.4%). Los pacientes con TVP tenían el Dímero D elevado (87)

Aumentó 30 veces la incidencia de síndrome de Kawasaki en niños, en la región italiana de Bérgamo (88). ¿Puede ser una consecuencia del COVID19?

Estudio randomizado, realizado en China, sobre la eficacia de la hidroxicloroquina más tratamiento estándar frente a tratamiento estándar solamente en pacientes con enfermedad moderada. El tratamiento se comienza muy tardíamente, en una mediana de 16 días tras el inicio de los síntomas. No hay diferencias de eliminación viral entre ambos grupos pero hay más toxicidad en el grupo de hidroxicloroquina, fundamentalmente diarrea (89).

Estudio randomizado, multicéntrico, francés, sobre hidroxicloroquina aplicada precozmente a pacientes graves que ingresan y precisan oxigenoterapia. El objetivo primario es lograr evitar la muerte o el traslado a UCI en 21 días. No logran demostrar diferencias significativas en ningún parámetro. Un 10% de los tratados con hidroxicloroquina tienen trastornos electrocardiográficos que aconsejan la suspensión (90).

Editorial sobre el sentimiento de vergüenza de la sociedad canadiense por la tragedia del COVID en las residencias de ancianos. ...“algo que no debe volver a ocurrir” (91).

Estudio en una ciudad italiana, comparando la mortalidad oficial por COVID19 con la de los registros generales de defunción. Las cifras de muertes oficiales atribuibles a COVID19 infra-estiman la realidad en más del 50% (92).

Distinto panorama sobre niños con COVID19 en Nueva York. Este artículo refiere la situación de 67 niños positivos para COVID19 en Nueva York. Globalmente, 21 (31.3%) se manejaron en domicilio. De los 46 ingresados (72%), 13 acabaron en la UVI. De los ingresados en UVI la mitad desarrollaron sepsis severa y shock séptico. Cuatro enfermos permanecen hospitalizados en UCI en el día 14. Un niño con cáncer metastático falleció (93).

De nuevo, la infección nosocomial. Empiezan ya a surgir los brotes de Aspergilosis Pulmonar Invasora en pacientes ingresados por COVID en UCIs. Este trabajo describe una incidencia del 19% entre los 31 ingresos en un hospital de Holanda (94).

Obstrucciones vasculares de arterias grandes como presentación de COVID19 en 5 pacientes menores de 50 años, en Estados Unidos (95).

Recomendaciones de asistencia y manejo de pacientes con ictus durante la pandemia de COVID19 de un gran grupo de hospitales en la ciudad de Madrid (96).

No es necesario tener una PCR negativa para suspender el aislamiento o reincorporarse al trabajo, si se cumplen las condiciones que establece el CDC de Atlanta. Más de 10 días desde el comienzo de los síntomas y más de 3 días sin fiebre (97).

SARS-CoV-2 se diferencia de otros coronavirus por su mejor capacidad (al menos 20 veces superior) de penetración celular. No es una cuestión de unión al receptor de la superficie celular sino del número de proteasas activables

para permitir la penetración intracelular. SARS-COV-2 tendría tres sistemas (uno de ellos dependiente de furina), mientras los otros virus activarían sólo dos (98)

Seguimos a vueltas con la Hidroxicloroquina. En este trabajo realizado en Brasil, se demuestra que las dosis altas de cloroquina (600 mg bid) son más tóxicas que las bajas (450 bid primer día, seguidas de 450 mg qd). Con dosis altas, cifras de cardiotoxicidad próximas al 20% (99).

Las medidas de distanciamiento social tomadas por el COVID19 han tenido influencia en la disminución de los casos de Gripe en Corea (100).

La infusión de angiotensina II como vasopresor en pacientes con shock causado por COVID en un grupo de 16 pacientes, se asoció con resultados excelentes y recuperación en 14. Es sólo una prueba de concepto (101).

El 7,8% de los enfermos con COVID19 tienen lesiones dermatológicas que no tenían previamente. Lo más frecuente es un exantema en tronco o extremidades que se resuelve espontáneamente (102).

Estudio doble ciego y randomizado de Remdesivir (200 carga, seguidos de 100mg/día IV) frente a Placebo. En un informe preliminar, Remdesivir acorta significativamente el tiempo de recuperación (7 vs 14 días) y disminuye la mortalidad (7,1% vs 14%) aunque en la mortalidad la diferencia no alcanza la significación estadística. Los datos han motivado la suspensión del estudio y la aceptación provisional del fármaco por al FDA

Relato de 46 casos de COVID19 durante el embarazo en varios hospitales de Washington. Un 15% se comportan como graves, pero sólo una mujer precisó UVI. El sobrepeso y la obesidad son factores de riesgo claves para la gravedad (103).

Grupo de 525 pacientes con Enfermedad Inflamatoria intestinal y COVID19, de 33 países. El cuadro fue severo en el 7%, precisaron hospitalización 161 (31%) y fallecieron 16 (3%). Los factores de riesgo fueron la edad y las comorbilidades. EL uso de corticoides empeoró el pronóstico pero no el de anti-TNF (104).

Buena sensibilidad y especificidad de la detección de IgG anti SARS-CoV2 con el sistema Architect de Abbot. (105)

En un trabajo de varios hospitales norteamericanos, estudian a 213 pacientes con COVID moderado-severo que precisa ingreso por Neumonía. Los pacientes son divididos entre recibir tratamiento estándar o un ciclo corto de metilprednisolona de 3-7 días de duración (0,5-1 mg/kg/día divididas en dos dosis). Los que reciben corticoides evolucionan mejor, requieren UVI con menos frecuencia y tienen menor estancia hospitalaria (106).

Una de las razones del impacto negativo de la obesidad en el pronóstico del COVID19 puede venir explicado porque los receptores ACE-2 son abundantes en el tejido adiposo y por tanto los obesos pueden tener fijaciones masivas del virus (107).

La incidencia de COVID19 entre los pacientes con enfermedades reumáticas que reciben productos biológicos es igual que la de la población general y por tanto no parecen necesarias precauciones especiales (108).

Sólo uno de 10 enfermos con COVID19 confirmado en nasofaringe, tuvo PCR positiva en las lágrimas. Se trataba del único caso en que existía conjuntivitis (109).

Nueva serie de los primeros 1.000 pacientes consecutivos cuidados por COVID en Columbia-Presbyterian, en NY. De nuevo las cosas no se parecen a las de China. La mediana de edad es de 63 años. Globalmente 150 se enviaron

a domicilio desde urgencias, 614 ingresaron en planta y 236 acabaron necesitando UCI. Sólo un 8% de todos los enfermos no tenían enfermedad de base alguna. La fiebre estuvo ausente en más de un 25% de los enfermos. Con pacientes todavía ingresados, la mortalidad ha sido del 21%. Los datos son prácticamente superponibles a los de nuestra experiencia en Madrid (110).

Estudio de casos y controles en pacientes con test positivo y negativo para COVID-19 sobre el significado de la anosmia y disgeusia, realizado en la región de Quebec. Ambos síntomas resultan altamente específicos y deben inducir a buscar COVID o a repetir la prueba cuando salga negativa (111).

Estudio realizado en Israel. Los autores realizan ecocardiografía sistemática a 100 pacientes consecutivos con COVID. Sólo un 32% de estos pacientes tenían un Ecocardiograma normal al ingreso. Lo más frecuente era la sobrecarga ventricular derecha con dilatación ventricular. En los pacientes que se deterioraban empeoraba la función ventricular derecha (112).

Muy interesante información del CDC de Corea. Estudio de 285 casos Re-positivos (volvieron a positivar la PCR tras haber tenido un seguimiento negativo). Identificaron a 790 contactos de esos pacientes y ninguno desarrolló la enfermedad. Cuando se pudieron hacer cultivos de virus (108 casos) todos resultaron negativos. No tiene sentido seguir la estricta política de exigir negatividad para la reintegración laboral o el desconfinamiento. Este es un documento más en ese sentido (113).

Estudio de seguimiento sistemático de PCR en distintas muestras en 96 pacientes chinos, con cuadros de distinta gravedad (22 con enfermedad moderada y 74 grave). La mediana de duración de la positividad de la PCR en muestras respiratorias de pacientes graves fue 21 días (14-30 días) y en los moderados o leves de 14 días (10-21 días). La duración de la positividad de la PCR en heces fue significativamente mayor que en muestras respiratorias. Un 41% tuvieron positividad en suero. La duración fue también mayor en los pacientes de mayor edad (114).

Describen 9 casos de co-infección de COVID-19 con infección por *Clostridioides difficile*. Dada la frecuencia de uso de antibacterianos de amplio espectro en pacientes con COVID-19 sorprende que exista tan poca documentación sobre esta asociación esperable (115).

Estudio del sistema privado de salud Oschner de Luisiana. Comparan la mortalidad por COVID19 entre blancos y negros. Tras ajustar por diferencias en peso, comorbilidades y otros datos, concluyen que la raza negra no tiene un peor pronóstico de fallecer por COVID19 que la blanca (116).

Serie de 11 autopsias realizadas a enfermos COVID19, 10 de ellas con carácter aleatorio. Los hallazgos principales fueron la presencia de daño alveolar difuso y trombosis arterial pulmonar no sospechada clínicamente pese a que prácticamente todos los enfermos estaban anticoagulados. Existía además congestión hepática y esteatosis. Era frecuente también, el daño tubular renal proximal (117). En contraposición, en una serie alemana en que se realizan 10 autopsias, no hay evidencia de trombosis vascular en ninguna de ellas (118).

El gran artículo polémico de la semana es el de Mehra y colaboradores en Lancet. Recoge 96.032 pacientes tratados en más de 600 hospitales de todos los continentes y los divide en 5 grupos: los tratados con cloroquina (1868), los tratados con cloroquina más un macrólido (3783) , los tratados con hidroxiclороquina (3016), los que recibieron hidroxiclороquina más un macrólido (3621) y todos los demás que sirven como grupo control (81144). El gran mensaje es que los que reciben cloroquina o hidroxiclороquina tienen una mayor mortalidad. Esto ha llevado a la OMS a parar su estudio mundial SOLIDARITY y ha creado un gran desasosiego y controversia (119). La publicación ha sido posteriormente retirada.

La agencia española del medicamento y productos sanitarios, ha decidido continuar con los ensayos clínicos en marcha, no otorgando excesivo crédito al

trabajo publicado en Lancet. (120). En el mismo sentido, científicos de distintos continentes han enviado una carta con más de 100 firmantes al Lancet y a su editor, expresando serias dudas sobre los sesgos y la calidad de los datos del artículo mencionado (121). El British Medical Journal, resume también su punto de vista en un editorial (122).

A la polémica anterior, se une el trabajo, todavía sin publicar, pero aceptado, en el Journal American Heart Association, sobre la prolongación del QT en pacientes con COVID que reciben hidroxiclороquina, azitromicina o ambos fármacos. Realizan un estudio prospectivo con ECG en 98 enfermos. En conjunto, el 12% de los enfermos desarrollan una prolongación del QTc denominado crítico, particularmente si se recibe la combinación.(123). Ningún caso de “Torsade des pointes” (taquicardia ventricular polimorfa que puede llevar a la muerte).

El CDC ha emitido unas recomendaciones provisionales sobre la detección de anticuerpos en pacientes con COVID-19. NO recomienda que nadie relaje las medidas de protección en base a la presencia de anticuerpos (124).

El Centro Médico New York-Perbiterian/Weil Cornell, ha creado una unidad monográfica de recuperación para pacientes con COVID que han dejado la UVI. Se trata de una Unidad multidisciplinar compuesta por internistas, enfermeros, psicólogos, rehabilitadores y otros, para ofrecer un manejo integral de estos enfermos tras su paso por Cuidados Intensivos (125).

Algunos hechos publicados en el mes de Junio de 2020 (hasta el día 6)

Análisis de los casos de COVID-19 en personal sanitario en España notificados a la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE) hasta el 11 de mayo. Los 40.961 casos ocurridos en sanitarios representan el 24% del

total de casos comunicados a la Red. Son un 76,5 % mujeres con una mediana de edad de 46 años. Hay una o más enfermedades de base en 32%. Un 16% desarrollan neumonía. Precisan hospitalización 4.188 (10,5%), ingresan en UCI 310 (1,1%), reciben ventilación mecánica 211 (1,6%) y se producen 52 defunciones (0,1%) (126).

Siguiendo con el tema anterior, carta desde China al N.Engl.J.Med. sobre COVID-19 en personal sanitario. Del total de 77.262 casos de Covid en China, fueron sanitarios 3.387 (4.4%). De ellos fallecieron 23 (0,7%) con una mediana de edad de 55 años. Once de los 23 fallecidos eran sanitarios retirados y recontratados por la epidemia (127).

Estudio del hospital de Saint Joseph en París. Una cohorte de 52 pacientes con COVID grave recibe Anakinra –anti interleucina 1- (100 mg subcutáneos bid durante 72 h, seguido de 100 mg qd durante 7 días). Se compara con una cohorte histórica de 44 pacientes. El objetivo primario del estudio es comparar ingreso en UVI o muerte y los resultados para Anakinra y controles son, respectivamente, 13 (25%)/ 32 (73%) [HR] 0.22 [95% CI 0.11–0.41; $p < 0.0001$). El resultado se mantiene en el análisis multivariable. La tolerancia fue buena [Cavalli, 2020 #17535].

Revisión sistemática y meta-análisis sobre el valor de la distancia óptima y del uso de mascarillas y protección ocular en la prevención de la transmisión de todo tipo de Coronavirus. Seleccionan 172 estudios observacionales y no encuentran estudios aleatorizados. Seleccionan 44 estudios comparativos que consideran relevantes tanto en el medio intrahospitalario como en el exterior (incluyen a 25.697 pacientes). La transmisión viral es menor distanciándose 1 metro o más cuando se compara con distancias menores de 1 m, y la protección aumenta con la distancia hasta los 3 m. El uso de mascarillas podría aumentar la eficacia del distanciamiento (baja certeza), con asociación más fuerte para mascarillas N95. La protección ocular se asocia con menos infección (baja certeza) (128).

Este trabajo se acompaña de un editorial del Lancet que recomiendo leer (129).

Revisión magnífica en Blood de todos los aspectos relacionados con la coagulación en pacientes con COVID19. La coagulopatía inicial se presenta con elevaciones significativas del Dímero D y de los productos de degradación del fibrinógeno, mientras que las alteraciones del tiempo de protrombina, tiempo de tromboplastina parcial y recuentos plaquetarios son relativamente infrecuentes en el momento inicial. La coagulopatía COVID-19 debe manejarse según las prácticas habituales de prevención de las tromboembolias en pacientes críticos. Los datos actuales no sugieren una anticoagulación plena sistemática salvo que esté clínicamente indicada. Si se producen hemorragias deben seguirse las recomendaciones habituales en el manejo de la Coagulación Intravascular Diseminada (130).

Estudio sistemático sobre la validez del TAC en el diagnóstico de COVID-19. Todos los estudios elegidos tienen defectos metodológicos importantes. La sensibilidad es elevada pero a mi juicio no se han hecho estudios en pacientes no graves con bajo riesgo de neumonía. En cualquier caso los autores afirman que un TAC negativo no excluye. La especificidad por el contrario es baja y las imágenes fueran de un contexto pandémico pueden corresponder a cuadros diferentes. Hoy por hoy, nadie parece inclinarse por una utilización sistemática del TAC en el estudio de COVID-19 (131).

Ensayo clínico randomizado sobre el valor de la Hidroxicloroquina (HDQ) como agente profiláctico post-exposición a COVID-19 comparado con la observación y el aislamiento estándar. Enrolan a personas expuestas a un caso, sin mascarilla, durante al menos 6 a 10 minutos (alto riesgo) o con mascarilla, pero sin protector ocular, (exposición moderada). En los 4 días siguientes se aleatoriza a los participantes para recibir HDQ (800 mg de carga, seguidos de 600 mg a las 6 to 8 h, seguidos de 600 mg diarios durante 4 días más). Enrolan 821 personas asintomáticas pero no hay diferencias significativas en el

desarrollo de COVID 19 entre los que reciben HDQ (49 de 414 (11,8%)) y los que reciben placebo (58 of 407 (14,3%)). Los que reciben HDQ tienen efectos indeseables más frecuentemente (40,1% vs. 16,8%) (132). Recomendable leer el editorial acompañante que básicamente dice que “primum non-nocere” (133).

Serie de 344 pacientes ingresados en UCIs en China por COVID19. Comunican un 39% de mortalidad y comparan supervivientes con fallecidos. Los fallecidos tienen una mediana de estancia de 25 días. La edad era uno de los factores diferenciales más claros entre fallecidos y supervivientes. Es una de las series más largas de pacientes en intensivos (134).

Carta al editor del N.Eng.J.Med. describiendo las características del COVID en Nueva York (NY). Primeros 393 pacientes que han sido ingresados. Son adultos con mediana de edad de 62 años. Algunas cifras orientadoras: Obesidad (36%), fiebre (77%), disnea (56.5%), linfopenia (90%), trombocitopenia (27%). Precisarón ventilación mecánica 130 pacientes (33%). Hasta el momento, mortalidad del 10%, pero una elevada proporción siguen intubados (135).

Estudio randomizado y abierto de tratamiento con plasma hiperinmune en 103 pacientes en China. Aunque algunos datos sugieren mejoría, no hubo diferencias de mortalidad entre ambos grupos (136).

Revisión sistemática sobre publicaciones dedicadas a evaluar las alteraciones de la Salud Mental como consecuencias del COVID, tanto en pacientes como en otros colectivos. De 43 estudios seleccionados, sólo 2 evaluaban pacientes con COVID confirmado. Los otros grupos más estudiados han sido los trabajadores de la Salud (20 estudios) o público en general (18 estudios). En pacientes con COVID se encontró fundamentalmente estrés postraumático y, en enfermos psiquiátricos, empeoramiento de sus enfermedades de base. En trabajadores sanitarios lo fundamental eran los síndromes depresivos, ansiedad y trastornos del sueño (137).

Artículo de un hospital de Albacete (España) aceptado para publicación en Neurology. Hace referencia a las manifestaciones neurológicas de un colectivo de 841 enfermos con COVID-19, con una mediana de edad de 66 años. Desarrollaron una o más manifestaciones neurológicas el 57%. Las más frecuentes fueron: mialgias (17%), cefalea (14%), mareos (6%), anosmia (5%) y disgeusia (6%). Menos frecuentes fueron la enfermedad cerebrovascular (2%), convulsiones (0.7%), alteraciones del movimiento (0.7%), encefalitis (n=1), síndrome de Guillain-Barré (n=1) y neuritis óptica (n=1). Las complicaciones neurológicas fueron la causa de muerte en 4% de los enfermos (138).

Firmado: Prof. Emilio Bouza Santiago
Catedrático. Departamento de Medicina. Universidad Complutense
Emérito Asistencial. Comunidad de Madrid

Madrid 9 de junio de 2020

REFERENCIAS:

1. Department of Health HKSAR. The Centre for Health Protection closely monitors cluster of pneumonia cases on Mainland. Press release. Available at: <https://www.info.gov.hk/gia/general/201912/31/P2019123100667.htm>. [last accessed December 2019]. 2019.
2. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020.
3. 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.
4. Wang C, Horby PW, Hayden FG, Gao GF. A novel coronavirus outbreak of global health concern. *Lancet*. 2020.
5. 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.
6. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020.
7. Chan JF, Yuan S, Kok KH, To KK, Chu H, Yang J, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet*. 2020.
8. Nishiura H, Jung SM, Linton NM, Kinoshita R, Yang Y, Hayashi K, et al. The Extent of Transmission of Novel Coronavirus in Wuhan, China, 2020. *J Clin Med*. 2020;9(2).
9. Pullano G, Pinotti F, Valdano E, Boelle PY, Poletto C, Colizza V. Novel coronavirus (2019-nCoV) early-stage importation risk to Europe, January 2020. *Euro Surveill*. 2020;25(4).
10. Joob B, Wiwanitkit V. Hemorrhagic Problem Among the Patients With COVID-19: Clinical Summary of 41 Thai Infected Patients. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2020;26:1076029620918308.
11. Xiang YT, Jin Y, Wang Y, Zhang Q, Zhang L, Cheung T. Tribute to health workers in China: A group of respectable population during the outbreak of the COVID-19. *Int J Biol Sci*. 2020;16(10):1739-40.
12. Wei M, Yuan J, Liu Y, Fu T, Yu X, Zhang ZJ. Novel Coronavirus Infection in Hospitalized Infants Under 1 Year of Age in China. *Jama*. 2020.
13. Pan F, Ye T, Sun P, Gui S, Liang B, Li L, et al. Time Course of Lung Changes On Chest CT During Recovery From 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) Pneumonia. *Radiology*. 2020:200370.
14. Ai T, Yang Z, Hou H, Zhan C, Chen C, Lv W, et al. Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases. *Radiology*. 2020:200642.
15. Liang W, Feng Z, Rao S, Xiao C, Xue X, Lin Z, et al. Diarrhoea may be underestimated: a missing link in 2019 novel coronavirus. *Gut*. 2020.

16. Rothe C, Schunk M, Sothmann P, Bretzel G, Froeschl G, Wallrauch C, et al. Transmission of 2019-nCoV Infection from an Asymptomatic Contact in Germany. *N Engl J Med.* 2020;382(10):970-1.
17. Chen S, Yang J, Yang W, Wang C, Barnighausen T. COVID-19 control in China during mass population movements at New Year. *Lancet.* 2020;395(10226):764-6.
18. Liu Y, Eggo RM, Kucharski AJ. Secondary attack rate and superspreading events for SARS-CoV-2. *Lancet.* 2020;395(10227):e47.
19. Ong SWX, Tan YK, Chia PY, Lee TH, Ng OT, Wong MSY, et al. Air, Surface Environmental, and Personal Protective Equipment Contamination by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) From a Symptomatic Patient. *Jama.* 2020.
20. 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.
21. Lippi G, Lavie CJ, Sanchis-Gomar F. Cardiac troponin I in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): Evidence from a meta-analysis. *Prog Cardiovasc Dis.* 2020.
22. Hu H, Ma F, Wei X, Fang Y. Coronavirus fulminant myocarditis saved with glucocorticoid and human immunoglobulin. *Eur Heart J.* 2020.
23. Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F, et al. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol.* 2020.
24. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK, Zheng Q, Meredith HR, et al. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Ann Intern Med.* 2020.
25. Yang W, Yan F. Patients with RT-PCR-confirmed COVID-19 and Normal Chest CT. *Radiology.* 2020;295(2):E3.
26. Report on the Epidemiological Features of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in the Republic of Korea from January 19 to March 2, 2020. *J Korean Med Sci.* 2020;35(10):e112.
27. Peng Y, Zhou YH. Is novel coronavirus disease (COVID-19) transmitted through conjunctiva? *J Med Virol.* 2020.
28. Seah I, Agrawal R. Can the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Affect the Eyes? A Review of Coronaviruses and Ocular Implications in Humans and Animals. *Ocul Immunol Inflamm.* 2020:1-5.
29. Zhang L, Liu Y. Potential interventions for novel coronavirus in China: A systematic review. *J Med Virol.* 2020;92(5):479-90.
30. Xiao SY, Wu Y, Liu H. Evolving status of the 2019 novel coronavirus infection: Proposal of conventional serologic assays for disease diagnosis and infection monitoring. *J Med Virol.* 2020;92(5):464-7.
31. Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents.* 2020:105949.
32. Zeng L, Xia S, Yuan W, Yan K, Xiao F, Shao J, et al. Neonatal Early-Onset Infection With SARS-CoV-2 in 33 Neonates Born to Mothers With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Pediatr.* 2020.

33. Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F, Jiang Z, et al. Epidemiological Characteristics of 2143 Pediatric Patients With 2019 Coronavirus Disease in China. *Pediatrics*. 2020.
34. Pan C, Zhang W, Du B, Qiu HB, Huang YZ. [Prone ventilation for novel coronavirus pneumonia: no time to delay]. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. 2020;59(0):E007.
35. Chen X, Liu Y, Gong Y, Guo X, Zuo M, Li J, et al. Perioperative Management of Patients Infected with the Novel Coronavirus: Recommendation from the Joint Task Force of the Chinese Society of Anesthesiology and the Chinese Association of Anesthesiologists. *Anesthesiology*. 2020.
36. Huang G, Gong T, Wang G, Wang J, Guo X, Cai E, et al. Timely Diagnosis and Treatment Shortens the Time to Resolution of Coronavirus Disease (COVID-19) Pneumonia and Lowers the Highest and Last CT Scores From Sequential Chest CT. *AJR Am J Roentgenol*. 2020:1-7.
37. Wang F, Nie J, Wang H, Zhao Q, Xiong Y, Deng L, et al. Characteristics of peripheral lymphocyte subset alteration in COVID-19 pneumonia. *J Infect Dis*. 2020.
38. Bhatraju PK, Ghassemieh BJ, Nichols M, Kim R, Jerome KR, Nalla AK, et al. Covid-19 in Critically Ill Patients in the Seattle Region - Case Series. *N Engl J Med*. 2020.
39. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, et al. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *Jama*. 2020.
40. Norsia L, Indriolo A, Sansotta N, Cosimo P, Greco S, D'Antiga L. Uneventful course in IBD patients during SARS-CoV-2 outbreak in northern Italy. *Gastroenterology*. 2020.
41. Nath A. Neurologic complications of coronavirus infections. *Neurology*. 2020.
42. Zhang B, Liu S, Tan T, Huang W, Dong Y, Chen L, et al. Treatment with convalescent plasma for critically ill patients with SARS-CoV-2 infection. *Chest*. 2020.
43. Roden DM, Harrington RA, Poppas A, Russo AM. Considerations for Drug Interactions on QTc in Exploratory COVID-19 (Coronavirus Disease 2019) Treatment. *Circulation*. 2020.
44. Tagarro A, Epalza C, Santos M, Sanz-Santaeufemia FJ, Otheo E, Moraleda C, et al. Screening and Severity of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Children in Madrid, Spain. *JAMA Pediatr*. 2020.
45. Coronavirus Disease 2019 in Children - United States, February 12-April 2, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(14):422-6.
46. Eliezer M, Hautefort C, Hamel AL, Verillaud B, Herman P, Houdart E, et al. Sudden and Complete Olfactory Loss Function as a Possible Symptom of COVID-19. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2020.
47. Mahase E. Covid-19: What is the evidence for cloth masks? *Bmj*. 2020;369:m1422.
48. Guo ZD, Wang ZY, Zhang SF, Li X, Li L, Li C, et al. Aerosol and Surface Distribution of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 in Hospital Wards, Wuhan, China, 2020. *Emerg Infect Dis*. 2020;26(7).
49. Reger MA, Stanley IH, Joiner TE. Suicide Mortality and Coronavirus Disease 2019- A Perfect Storm? *JAMA Psychiatry*. 2020.
50. Grein J, Ohmagari N, Shin D, Diaz G, Asperges E, Castagna A, et al. Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020.

51. Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *Jama*. 2020.
52. Cui S, Chen S, Li X, Liu S, Wang F. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020.
53. Bhimraj A, Morgan RL, Shumaker AH, Lavergne V, Baden L, V C-CC, et al. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19 Infection . www.idsociety.org/COVID19guidelines. 2020.
54. Barbosa J, Kaitis D, Freedman R, Le K, Lin x. Clinical Outcomes of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with COVID-19: A Quasi-Randomized Comparative Study . Enviado a *New Engl JMed* el 4 de abril. 2020.
55. Iwen PC, Stiles KL, Pentella MA. Safety Considerations in the Laboratory Testing of Specimens Suspected or Known to Contain the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Am J Clin Pathol*. 2020.
56. Hendren NS, Drazner MH, Bozkurt B, Cooper LT, Jr. Description and Proposed Management of the Acute COVID-19 Cardiovascular Syndrome. *Circulation*. 2020.
57. Gutierrez-Ortiz C, Mendez A, Rodrigo-Rey S, San Pedro-Murillo E, Bermejo-Guerrero L, Gordo-Manas R, et al. Miller Fisher Syndrome and polyneuritis cranialis in COVID-19. *Neurology*. 2020.
58. Kim H, Hong H, Yoon SH. Diagnostic Performance of CT and Reverse Transcriptase-Polymerase Chain Reaction for Coronavirus Disease 2019: A Meta-Analysis. *Radiology*. 2020:201343.
59. Xie X, Xue Q, Zhou Y, Zhu K, Liu Q, Zhang J, et al. Mental Health Status Among Children in Home Confinement During the Coronavirus Disease 2019 Outbreak in Hubei Province, China. *JAMA Pediatr*. 2020.
60. Arons MM, Hatfield KM, Reddy SC, Kimball A, James A, Jacobs JR, et al. Presymptomatic SARS-CoV-2 Infections and Transmission in a Skilled Nursing Facility. *N Engl J Med*. 2020.
61. Matheny Antommara AH, Gibb TS, McGuire AL, Wolpe PR, Wynia MK, Applewhite MK, et al. Ventilator Triage Policies During the COVID-19 Pandemic at U.S. Hospitals Associated With Members of the Association of Bioethics Program Directors. *Ann Intern Med*. 2020.
62. Lu X, Zhang L, Du H, Zhang J, Li YY, Qu J, et al. SARS-CoV-2 Infection in Children. *N Engl J Med*. 2020.
63. Parri N, Lenge M, Buonsenso D. Children with Covid-19 in Pediatric Emergency Departments in Italy. *N Engl J Med*. 2020.
64. Wang Y, Zhang D, D'u G, Zhao J, Jin Y, Fu S, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Pulbicado con anticipación The Lancet* DOI 10.1016/S0140-6736(20)31022-9. 2020.
65. Gilead. Nota de Prensa. Obtenible en <https://www.businesswire.com/news/home/20200429005424/en/>

. 2020.

66. Baggett TP, Keyes H, Sporn N, Gaeta JM. Prevalence of SARS-CoV-2 Infection in Residents of a Large Homeless Shelter in Boston. *Jama*. 2020;323(21):2191-2.
67. Liu Y, Ning Z, Chen Y, Guo M, Liu Y, Gali NK, et al. Aerodynamic analysis of SARS-CoV-2 in two Wuhan hospitals. *Nature*. 2020.
68. Galván Casas C, Català A, Carretero Hernández G, Rodríguez-Jiménez P, Fernández Nieto D, Rodríguez-Villa Lario A, et al. Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases. *Br J Dermatol*. 2020.
69. Ali H, Daoud A, Mohamed MM, Salim SA, Yessayan L, Baharani J, et al. Survival rate in acute kidney injury superimposed COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Ren Fail*. 2020;42(1):393-7.
70. Juni P, Rothenbuhler M, Bobos P, Thorpe KE, da Costa BR, Fisman DN, et al. Impact of climate and public health interventions on the COVID-19 pandemic: A prospective cohort study. *Cmaj*. 2020.
71. Vallejo V, Ilagan JG. A Postpartum Death Due to Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in the United States. *Obstet Gynecol*. 2020.
72. Blauvelt CA, Chiu C, Donovan AL, Prael M, Shimotake TK, George RB, et al. Acute Respiratory Distress Syndrome in a Preterm Pregnant Patient With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Obstet Gynecol*. 2020.
73. Jiang M, Guo Y, Luo Q, Huang Z, Zhao R, Liu S, et al. T cell subset counts in peripheral blood can be used as discriminatory biomarkers for diagnosis and severity prediction of COVID-19. *J Infect Dis*. 2020.
74. Wichmann D, Sperhake JP, Lutgehetmann M, Steurer S, Edler C, Heinemann A, et al. Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19: A Prospective Cohort Study. *Ann Intern Med*. 2020.
75. Chou R, Dana T, Buckley DI, Selph S, Fu R, Totten AM. Epidemiology of and Risk Factors for Coronavirus Infection in Health Care Workers: A Living Rapid Review. *Ann Intern Med*. 2020.
76. Abdalhamid B, Bilder CR, McCutchen EL, Hinrichs SH, Koepsell SA, Iwen PC. Assessment of Specimen Pooling to Conserve SARS CoV-2 Testing Resources. *Am J Clin Pathol*. 2020;153(6):715-8.
77. Sorbello M, El-Boghdady K, Di Giacinto I, Cataldo R, Esposito C, Falcetta S, et al. The Italian coronavirus disease 2019 outbreak: recommendations from clinical practice. *Anaesthesia*. 2020.
78. Li D, Jin M, Bao P, Zhao W, Zhang S. Clinical Characteristics and Results of Semen Tests Among Men With Coronavirus Disease 2019. *JAMA Netw Open*. 2020;3(5):e208292.
79. Borobia AM, Carcas AJ, Arnalich F, Álvarez-Sala R, Montserrat J, Quintana M, et al. A cohort of patients with COVID-19 in a major teaching hospital in Europe . medRxiv 2020;medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.29.20080853>.this version posted May 4, 2020.
80. Alqahtani JS, Oyelade T, Aldhahir AM, Alghamdi SM, Almehmadi M, Alqahtani AS, et al. Prevalence, Severity and Mortality associated with COPD and Smoking in patients with COVID-19: A Rapid Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2020;15(5):e0233147.

81. Mehta NS, Mytton OT, Mullins EWS, Fowler TA, Falconer CL, Murphy OB, et al. SARS-CoV-2 (COVID-19): What do we know about children? A systematic review. *Clin Infect Dis*. 2020.
82. Jessop ZM, Dobbs TD, Ali SR, Combellack E, Clancy R, Ibrahim N, et al. Personal Protective Equipment (PPE) for Surgeons during COVID-19 Pandemic: A Systematic Review of Availability, Usage, and Rationing. *Br J Surg*. 2020.
83. Kukla M, Skonieczna-Zydecka K, Kotfis K, Maciejewska D, Loniewski I, Lara LF, et al. COVID-19, MERS and SARS with Concomitant Liver Injury-Systematic Review of the Existing Literature. *J Clin Med*. 2020;9(5).
84. Valk SJ, Piechotta V, Chai KL, Doree C, Monsef I, Wood EM, et al. Convalescent plasma or hyperimmune immunoglobulin for people with COVID-19: a rapid review. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;5:Cd013600.
85. Zhang JJY, Lee KS, Ang LW, Leo YS, Young BE. Risk Factors of Severe Disease and Efficacy of Treatment in Patients Infected with COVID-19: A Systematic Review, Meta-Analysis and Meta-Regression Analysis. *Clin Infect Dis*. 2020.
86. Torrego A, Pajares V, Fernandez-Arias C, Vera P, Mancebo J. Bronchoscopy in COVID-19 Patients with Invasive Mechanical Ventilation: A Center Experience. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020.
87. Ren B, Yan F, Deng Z, Zhang S, Xiao L, Wu M, et al. Extremely High Incidence of Lower Extremity Deep Venous Thrombosis in 48 Patients with Severe COVID-19 in Wuhan. *Circulation*. 2020.
88. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, Martelli L, Ruggeri M, Ciuffreda M, et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet*. 2020.
89. Tang W, Cao Z, Han M, Wang Z, Chen J, Sun W, et al. Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate coronavirus disease 2019: open label, randomised controlled trial. *Bmj*. 2020;369:m1849.
90. Mahevas M, Tran VT, Roumier M, Chabrol A, Paule R, Guillaud C, et al. Clinical efficacy of hydroxychloroquine in patients with covid-19 pneumonia who require oxygen: observational comparative study using routine care data. *Bmj*. 2020;369:m1844.
91. Holroyd-Leduc JM, Laupacis A. Continuing care and COVID-19: a Canadian tragedy that must not be allowed to happen again. *Cmaj*. 2020.
92. Piccininni M, Rohmann JL, Foresti L, Lurani C, Kurth T. Use of all cause mortality to quantify the consequences of covid-19 in Nembro, Lombardy: descriptive study. *Bmj*. 2020;369:m1835.
93. Chao JY, Derespina KR, Herold BC, Goldman DL, Aldrich M, Weingarten J, et al. Clinical Characteristics and Outcomes of Hospitalized and Critically Ill Children and Adolescents with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) at a Tertiary Care Medical Center in New York City. *J Pediatr*. 2020.
94. van Arkel ALE, Rijpstra TA, Belderbos HNA, van Wijngaarden P, Verweij PE, Bentvelsen RG. COVID-19 Associated Pulmonary Aspergillosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020.
95. Oxley TJ, Mocco J, Majidi S, Kellner CP, Shoirah H, Singh IP, et al. Large-Vessel Stroke as a Presenting Feature of Covid-19 in the Young. *N Engl J Med*. 2020;382(20):e60.

96. Rodríguez-Pardo J, Fuentes B, de Leciñana MA, Campollo J, Castaño PC, Ruiz JC, et al. Atención al ictus agudo durante la pandemia por COVID-19. Recomendaciones Plan Ictus Madrid . Neurología. 2020; doi: <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2020.04.008>.
97. CDC. Symptom-Based Strategy to Discontinue Isolation or Persons with COVID-19. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/community/strategy-discontinue-isolation.html>. 2020.
98. Shang J, Wan Y, Luo C, Ye G, Geng Q, Auerbach A, et al. Cell entry mechanisms of SARS-CoV-2. Proc Natl Acad Sci U S A. 2020.
99. Borba MGS, Val FFA, Sampaio VS, Alexandre MAA, Melo GC, Brito M, et al. Effect of High vs Low Doses of Chloroquine Diphosphate as Adjunctive Therapy for Patients Hospitalized With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection: A Randomized Clinical Trial. JAMA Netw Open. 2020;3(4):e208857.
100. Noh JY, Seong H, Yoon JG, Song JY, Cheong HJ, Kim WJ. Social Distancing against COVID-19: Implication for the Control of Influenza. J Korean Med Sci. 2020;35(19):e182.
101. Zangrillo A, Landoni G, Beretta L, Morselli F, Serpa Neto A, Bellomo R. Angiotensin II infusion in COVID-19-associated vasodilatory shock: a case series. Crit Care. 2020;24(1):227.
102. De Giorgi V, Recalcati S, Jia Z, Chong W, Ding R, Deng Y, et al. Cutaneous manifestations related to coronavirus disease 2019 (COVID-19): A prospective study from China and Italy. J Am Acad Dermatol. 2020.
103. Lokken EM, Walker CL, Delaney S, Kachikis A, Kretzer NM, Erickson A, et al. Clinical Characteristics of 46 Pregnant Women with a SARS-CoV-2 Infection in Washington State. Am J Obstet Gynecol.
104. Brenner EJ, Ungaro RC, Gearry RB, Kaplan GG, Kissous-Hunt M, Lewis JD, et al. Corticosteroids, but not TNF Antagonists, are Associated with Adverse COVID-19 Outcomes in Patients With Inflammatory Bowel Diseases: Results from an International Registry. Gastroenterology.
105. Bryan A, Pepper G, Wener MH, Fink SL, Morishima C, Chaudhary A, et al. Performance Characteristics of the Abbott Architect SARS-CoV-2 IgG Assay and Seroprevalence in Boise, Idaho. J Clin Microbiol. 2020.
106. Fadel M, Salomon J, Descatha A. Coronavirus outbreak: the role of companies in preparedness and responses. Lancet Public Health. 2020;5(4):e193.
107. Sanchis-Gomar F, Lavie CJ, Mehra MR, Henry BM, Lippi G. Obesity and Outcomes in COVID-19: When an Epidemic and Pandemic Collide. Mayo Clin Proc.
108. Quartuccio L, Valent F, Pasut E, Tascini C, Vita SD. Prevalence of COVID-19 among patients with chronic inflammatory rheumatic diseases treated with biologic agents or small molecules: a population-based study in the first two months of COVID-19 outbreak in Italy. Joint Bone Spine.
109. Karimi S, Arabi A, Shahraki T, Safi S. Detection of severe acute respiratory syndrome Coronavirus-2 in the tears of patients with Coronavirus disease 2019. Eye (Lond).1-4.
110. Argenziano MG, Bruce SL, Slater CL, Tiao JR, Baldwin MR, Barr RG, et al. Characterization and clinical course of 1000 patients with coronavirus disease 2019 in New York: retrospective case series. Bmj. 2020;369:m1996.

111. Carignan A, Valiquette L, Grenier C, Musonera JB, Nkengurutse D, Marcil-Héguy A, et al. Anosmia and dysgeusia associated with SARS-CoV-2 infection: an age-matched case-control study. *Cmaj*. 2020.
112. Szekely Y, Lichter Y, Taieb P, Banai A, Hochstadt A, Merdler I, et al. The Spectrum of Cardiac Manifestations in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) - a Systematic Echocardiographic Study. *Circulation*. 2020.
113. Korea CfDCaP. Findings from investigation and analysis of Re-Positive cases. <https://www.cdca.go.kr/board/boardes?mid=a30402000000&bid=0030>. 2020;Nota de prensa.
114. Zheng S, Fan J, Yu F, Feng B, Lou B, Zou Q, et al. Viral load dynamics and disease severity in patients infected with SARS-CoV-2 in Zhejiang province, China, January-March 2020: retrospective cohort study. *Bmj*. 2020;369:m1443.
115. Sandhu A, Tillotson G, Polistico J, Salimnia H, Cranis M, Moshos J, et al. *Clostridioides difficile* in COVID-19 Patients, Detroit, Michigan, USA, March-April 2020. *Emerg Infect Dis*. 2020;26(9).
116. Price-Haywood EG, Burton J, Fort D, Seoane L. Hospitalization and Mortality among Black Patients and White Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020.
117. Lax SF, Skok K, Zechner P, Kessler HH, Kaufmann N, Koelblinger C, et al. Pulmonary Arterial Thrombosis in COVID-19 With Fatal Outcome: Results From a Prospective, Single-Center, Clinicopathologic Case Series. *Ann Intern Med*. 2020.
118. Schaller T, Hirschbühl K, Burkhardt K, Braun G, Trepel M, Märkl B, et al. Postmortem Examination of Patients With COVID-19. *Jama*. 2020.
119. Mehra MR, Desai SS, Ruschitzka F, Patel AN. Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. *Lancet*. 2020.
120. Sanitarios. AEdMyP. Situación actual de la investigación clínica con hidroxiclороquina . Fecha de actualización: 26 de mayo de 2020. 2020.
121. Onyamboko M, más ymdcf. Open letter to MR Mehra, SS Desai, F Ruschitzka, and AN Patel, authors of “Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis”. *Lancet*. 2020 May 22;S0140-6736(20)31180-6. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31180-6. PMID: 32450107, and to Richard Horton (editor of *The Lancet*). *The Lancet*, enviada. 2020.
122. Mahase E. Covid-19: WHO halts hydroxychloroquine trial to review links with increased mortality risk. *Bmj*. 2020;369:m2126.
123. Ramireddy A, Chugh H, Reinier K, Ebinger J, Park E, Thompson M, et al. Experience with Hydroxychloroquine and Azithromycin in the COVID-19 Pandemic: Implications for QT Interval Monitoring. *Journal American Heart Association* 2020;Aceptado para publicación. Bajado de <http://ahajournals.org> el 31 de mayo(doi: 10.1177/216427552095255).
124. USA CfDC. Interim Guidelines for COVID-19 Antibody Testing. 2020.
125. Gupta R, Gupta A, Ghosh AK, Stein J, Lindsay L, Beckley A, et al. A Paradigm for the Pandemic: A Covid-19 Recovery Unit. *New Engl J Med Catalyst*. 2020;Vol. No. | May 29, DOI: 10.1056/CAT.20.0238.

126. (RENAVE) RNdVE. Análisis de los casos de COVID-19 en personal sanitario notificados a la RENAVE hasta el 10 de mayo en España. Instituto de Salud Carlos III Centro Nacional de Epidemiología. 2020.
127. Zhan M, Qin Y, Xue X, Zhu S. Death from Covid-19 of 23 Health Care Workers in China. *N Engl J Med*. 2020;382(23):2267-8.
128. Chu DK, Akl EA, Duda S, Solo K, Yaacoub S, Schünemann HJ. Physical distancing, face masks, and eye protection to prevent person-to-person transmission of SARS-CoV-2 and COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2020.
129. MacIntyre CR, Wang Q. Physical distancing, face masks, and eye protection for prevention of COVID-19. *Lancet*. 2020.
130. Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood*. 2020.
131. Adams HJA, Kwee TC, Yakar D, Hope MD, Kwee RM. Systematic Review and Meta-Analysis on the Value of Chest CT in the Diagnosis of Coronavirus Disease (COVID-19): Sol Scientiae, Illustra Nos. *AJR Am J Roentgenol*. 2020:1-9.
132. Boulware DR, Pullen MF, Bangdiwala AS, Pastick KA, Lofgren SM, Okafor EC, et al. A Randomized Trial of Hydroxychloroquine as Postexposure Prophylaxis for Covid-19. *N Engl J Med*. 2020.
133. Cohen MS. Hydroxychloroquine for the Prevention of Covid-19 - Searching for Evidence. *N Engl J Med*. 2020.
134. Wang Y, Lu X, Chen H, Chen T, Su N, Huang F, et al. Clinical Course and Outcomes of 344 Intensive Care Patients with COVID-19. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020.
135. Goyal P, Choi JJ, Pinheiro LC, Schenck EJ, Chen R, Jabri A, et al. Clinical Characteristics of Covid-19 in New York City. *N Engl J Med*. 2020.
136. Li L, Zhang W, Hu Y, Tong X, Zheng S, Yang J, et al. Effect of Convalescent Plasma Therapy on Time to Clinical Improvement in Patients With Severe and Life-threatening COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2020.
137. Vindegaard N, Eriksen Benros M. COVID-19 pandemic and mental health consequences: systematic review of the current evidence. *Brain Behav Immun*. 2020.
138. Romero-Sánchez CM, Díaz-Maroto I, Fernández-Díaz E, Sánchez-Larsen Á, Layos-Romero A, García-García J, et al. Neurologic manifestations in hospitalized patients with COVID-19: The ALBACOVID registry. *Neurology*. 2020.