

## COVID-19 EN PANAMÁ Y EL MUNDO: UNA REVISIÓN DE LA LITERATURA

## COVID-19 IN PANAMA AND THE WORLD: A LITERATURE REVIEW

Rivera, René; Ramírez, María; Rodríguez, Alicia; Hernández, Jorge\*

\* Estudiante del X Semestre de Medicina, de la Universidad de Panamá

Recibido: 31 de marzo del 2020

Aceptado: 3 de mayo del 2020

Rivera R, Ramírez M, Rodríguez A, Henández J. COVID-19 en Panamá y el Mundo: Una Revisión de la Literatura. Rev méd cient. 2020;32(1):37-60.  
DOI: 10.37416/rmc.v32i1.553

## RESUMEN

**ANTECEDENTES:** El virus SARS-CoV-2, causante de la Enfermedad por Coronavirus del 2019 (COVID-19) emergió en Wuhan, China, en diciembre de 2019, y tiene una extensión global actualmente. Su fisiopatología, distribución geográfica y características clínicas son objetos de análisis continuo con resultados prometedores, pero difíciles de reunir y sintetizar considerando las numerosas y heterogéneas fuentes de información y el dinamismo de la curva epidemiológica de esta pandemia.

**OBJETIVO:** Sintetizar la literatura actual sobre la pandemia del COVID-19, con el propósito de establecer de forma transparente y concisa la información de origen nacional e internacional disponible, para que sirva como una fuente confiable de la evidencia publicada.

**DISEÑO:** Se utilizaron artículos científicos publicados entre diciembre de 2019 y abril de 2020, que fueron seleccionados por su relevancia, validez y calidad de contenido, como aquellos disponibles en el *New England Journal of Medicine*, *Journal of the American Medical Association*, *The Lancet* y el *British Medical Journal*, obtenidos a través de las bibliotecas virtuales de estas revistas científicas además de la información proporcionada por instituciones reconocidas a nivel mundial en sus páginas web oficiales, como lo son la Organización Mundial de la Salud, el Centro para el Control y Prevención de Enfermedades y la Universidad de John Hopkins.

**CONCLUSIÓN:** La información actual sobre la pandemia del SARS-CoV-2 está renovándose continuamente y se espera que continúe haciéndolo por los próximos meses. Se torna complicado el mantenerse actualizado, por lo cual confiamos en que esta revisión será útil para distintos estudiantes y profesionales de la salud.

**PALABRAS CLAVE:** coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo, COVID-19, coronavirus, pandemias, betacoronavirus.

## ABSTRACT

**BACKGROUND:** The SARS-CoV-2 virus, which causes the 2019 Coronavirus Disease (COVID-19), emerged in December 2019 in Wuhan, China and has now spread globally. Its pathophysiology, geographic distribution, and clinical characteristics are the object of continuous analysis. While there have been promising steps forward in understanding the disease, difficulties have arisen in gathering and synthesizing data due to the numerous and heterogeneous sources of information, as well as due to the dynamics of its epidemiologic curve.

**OBJECTIVE:** To synthesize the current literature on the COVID-19 pandemic, in order to establish the consensus from available national and international publications, so that it serves as a reliable source of published evidence, both transparently and concisely.

**DESIGN:** Scientific articles published between December 2019 and April 2020 were used, which were selected based on their relevance, validity, and content quality. They were obtained through the online libraries of scientific journals (such as the *New England Journal of Medicine*, the *Journal of the American Medical Association*, *The Lancet*, and the *British Medical Journal*), as well as from the information provided by the official websites of institutions recognized worldwide (such as the World Health Organization, Centers for Disease Control and Prevention, and John Hopkins University).

**CONCLUSION:** Current information on the SARS-CoV-2 pandemic is continually being renewed and is expected to continue to do so for the coming months. Staying updated is difficult, so we trust that this review will be useful for both students and different healthcare providers.

**KEYWORDS:** severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, COVID-19, coronavirus, pandemics, betacoronavirus.

## INTRODUCCIÓN

En diciembre del 2019, un síndrome respiratorio de etiología desconocido causó un brote en Wuhan, provincia de Hubei en China. Las personas afectadas tenían en común la visita al mercado de mariscos de Huanan, y por las características atípicas del cuadro clínico que presentaban estos pacientes y el desconocimiento del agente etiológico, las autoridades de salud pública en China iniciaron las respectivas investigaciones; de esta manera, se describe un nuevo patógeno humano con afinidad por el sistema respiratorio, conocido de manera provisional como *Coronavirus novel 2019* (2019-nCoV), y unas semanas después al síndrome clínico se le llamó Enfermedad por Coronavirus 2019 (COVID-19). Al agente etiológico oficialmente se le denominó coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2). Este tiene gran similitud genética con los coronavirus ya identificados en diversos mamíferos silvestres, con los que son causantes de infecciones respiratorias leves y con los de este siglo, como es el caso del Coronavirus del Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS), que causó epidemias en China en 2002-2003, y el Síndrome Respiratorio del Medio Oriente (MERS), que afecta a Arabia Saudita y países vecinos desde el 2012.<sup>(1)</sup>

**DISEÑO:**

Para la elaboración de esta revisión utilizamos como fuentes bibliográficas distintos artículos científicos publicados entre diciembre de 2019 y abril de 2020, que fueron seleccionados por su relevancia, validez, calidad de contenido de revistas científicas con un alto factor de impacto a nivel mundial, como lo son *New England Journal of Medicine* (N Engl J Med), *Journal of the American Medical Association* (JAMA), *Lancet* y el *British Medical Journal* (BMJ). Obtuvimos estos artículos a través de las bibliotecas virtuales de estas revistas científicas, además de la información

proporcionada por instituciones reconocidas a nivel mundial en sus páginas web oficiales, como lo son la Organización Mundial de la Salud (OMS), el Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) tanto de Estados Unidos como de China, el Ministerio de Salud de la República de Panamá (MINSAL) y la Universidad de John Hopkins.

Hasta el 1 de mayo del 2020, en Panamá había cerca de 6720 casos positivos por COVID-19 y 192 defunciones relacionadas con el COVID-19 según los datos disponibles proporcionados por el MINSAL, lo cual indica que esta pandemia ha tenido un impacto significativo en el sistema de salud.<sup>(2)</sup>

Este trabajo va dirigido hacia la realización de una síntesis de la literatura actual disponible sobre la pandemia del COVID-19, con el propósito de establecer de forma transparente, concisa y en español la información disponible sobre la misma al momento de la redacción de este artículo.

## EPIDEMIOLOGÍA

El período de incubación estimado del SARS-CoV-2 varía de 1 a 14 días con una media de 5 a 6 días, aunque los informes de casos recientes sugieren que este puede durar hasta 24 días.<sup>(3,4)</sup>

El CDC de China publicó la serie de casos más grande hasta la fecha de la enfermedad por COVID-19 en China continental, el informe presenta 72,314 casos, y está actualizado hasta el 11 de febrero de 2020. En éste se observa que la mayoría de los casos se clasificaron como leves (81%), graves (14 %) y críticos (5%). La tasa de letalidad fue del 2.3% para la población general, pero al analizar los subgrupos que presentaban comorbilidades estos mostraban un aumento, siendo 10.5% para enfermedad cardiovascular, 7.3% para diabetes, 6.3% para enfermedad respiratoria crónica, 6.0% hipertensión arterial y 5.6% en cáncer.<sup>(5)</sup>

De igual manera los datos iniciales sugieren que la edad avanzada se asoció con un mayor riesgo de desarrollar síndrome de distrés respiratorio (SDRA) y muerte, probablemente debido a la disminución de la respuesta inmune en adultos mayores.<sup>(6)</sup> Se puede observar que los casos en aquellos de 70 a 79 años tuvieron una tasa de letalidad de 8.0% y los casos en aquellos 80 años y más de edad tenían una tasa de letalidad de 14.8%. No se informaron muertes en pacientes menores de 10 años, y solo el 2.6% de las muertes totales fueron en pacientes menores de 40 años.<sup>(5)</sup>

Para comparar, SARS demostró una tasa de letalidad global de 9.6% y MERS de 34.4%. A pesar de las tasas de letalidad mucho más altas para el SARS y el MERS, COVID-19 ha provocado más muertes totales debido a la gran cantidad de casos presentados a nivel mundial.<sup>(7)</sup>

#### INTERNACIONAL:

Datos actualizados hasta el 1 de mayo del 2020, a nivel mundial reportan 3,345,203 casos y 238,796 defunciones. El país con el mayor número de casos confirmados es Estados Unidos, donde se reportan 1,103,781 casos, seguido de España con 213,435 casos e Italia con 207,428 casos hasta el momento. Es importante recalcar que Italia ha superado el número total de muertes (28,236 defunciones) que se han presentado en Hubei, China (4,512 defunciones). También se han reportado 1,055,663 pacientes recuperados.<sup>(8)</sup>

En cuanto a la situación de América, al momento de realizar esta revisión la mayoría de los casos nuevos y muertes son reportados desde los Estados Unidos de América, lo que representa el 80% y el 79% de los casos acumulados y las muertes reportadas respectivamente en la región hasta la fecha.<sup>(9)</sup>

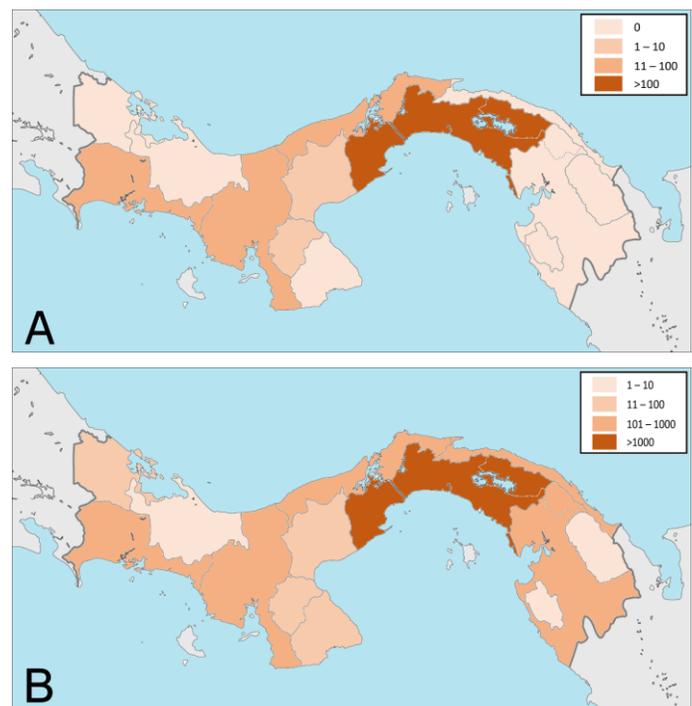
#### PANAMÁ:

El primer caso de COVID-19 positivo en Panamá, fue

reportado el 9 de marzo de 2020 y se trataba de una femenina de 40 años procedente del aeropuerto de Barajas, Madrid.<sup>(10)</sup>

Hasta el viernes 1 de mayo del 2020, existen 6,720 casos confirmados, de los cuales 5,545(82.5%) se encuentran en aislamiento domiciliario, 276 (4.10%) hospitalizados en sala, 85 (1.3%) en Unidades de Cuidados Intensivos (UCI), 192(2.85%) defunciones, 622 (9.25%) pacientes recuperados. De los casos confirmados 4,128 (61.43%) hombres y 2,592 (38.57%) son mujeres.<sup>(2)</sup> (Ver Figura 1).

**Figura 1.** Distribución de casos confirmados por provincia de COVID-19 en la República de Panamá.



La figura A representa los datos disponibles hasta el 27 de marzo del 2020. La figura B representa los datos actualizados hasta el 1 de mayo del 2020. Nótese el aumento de casos en ciertas regiones que inicialmente tenían una baja actividad viral registrada. **Fuente:** Página web del MINSA. Casos de COVID-19 en Panamá.<sup>(2)</sup>

Hasta el momento aproximadamente 80% de los casos confirmados se encuentran en un rango de edad entre 19-60 años. La mayor parte de las defunciones se encuentran entre los 60-79 años de edad y mayores de 80 años.<sup>(2)</sup>

## ETIOLOGÍA

A la fecha existen se han descrito 7 tipos de coronavirus que pueden infectar a los humanos, incluyendo al SARS-CoV-2. Previo a la llegada del SARS-CoV-2, solo los tipos causantes del SARS del 2002 y el MERS del 2012 eran capaces de llegar a causar una enfermedad respiratoria severa en los humanos, el resto suele originar cuadros leves de resfriado común.<sup>(11,12)</sup>

El SARS-CoV-2 se ha clasificado como un  $\beta$ -coronavirus del grupo 2B.<sup>(13)</sup> En la taxonomía viral forma parte de la sub familia orthocoronavirinae, la cual pertenece a la familia *Coronaviridae* y además, forma un clado entre el subgénero de los Sarbecovirus.<sup>(14)</sup>

Es un virus de ARN monocatenario, positivo, envuelto y su diámetro varía entre 60 a 140 nm.<sup>(15)</sup> Las partículas de virus tienen picos bastante distintivos, de aproximadamente 9 a 12 nm, y confieren a los viriones la apariencia de una corona solar, característica de los coronavirus.<sup>(16)</sup>

Se ha descrito que SARS-CoV-2 está estrechamente relacionado en un 88% con dos coronavirus similares al SARS derivados del murciélago: el bat-SL-CoVZC45 y el bat-SL-CoVZXC21, recolectados en 2018 en Zhoushan, al este de China, pero está genéticamente más distantes del SARS-CoV (aproximadamente 79%) y el MERS-CoV (aproximadamente 50%).<sup>(17)</sup>

Otra evidencia que apoya la teoría del origen zoonótico del SARS-CoV-2 es la existencia de un alto grado de homología del receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA-2) con una diversidad de especies animales como el murciélago.

En las pandemias previas por SARS y MERS se pudo determinar la existencia de un hospedero intermediario. Actualmente, la evidencia indica que al mutar el SARS-CoV-2, este se volvió más afín al receptor ECA-2 de ciertos roedores como el pangolino malayo, el cual se cree podría ser el hospedero intermediario inmediato del SARS-CoV-2.<sup>(14,18)</sup>

## TRANSMISIÓN

Hasta el momento la principal forma de transmisión del COVID-19 parece ser el contacto cercano de persona a persona, ya sea a través de contacto directo o a través de las gotitas respiratorias que se esparcen cuando una persona infectada tose o estornuda. Estas se transmiten por el aire a corta distancia y se depositan en las membranas mucosas de la boca, nariz u ojos de las personas que estén expuestas.<sup>(14)</sup> Ciertos autores también hablan de que la transmisión indirecta a través de fómites, objetos y superficies contaminadas juega un papel vital en la propagación del virus.<sup>(17)</sup> Es importante considerar que el virus puede sobrevivir en el ambiente, desde varias horas hasta varios días, dependiendo del tipo de superficie al cual se adhiera y esto repercute sobre su capacidad de transmisión.<sup>(19)</sup> (**Ver Tabla 1**).

**Tabla 1.** Tiempo de viabilidad del SARS-CoV-2 según superficie.

Material	Tiempo de viabilidad del virus
Aerosoles	3 horas
Plástico	72 horas
Cartón	< 20 horas
Acero inoxidable	48 horas
Cobre	16 horas

Según los estudios realizados, el virus ha sido detectable experimentalmente en estas superficies. Sin embargo, los títulos virales descienden progresivamente a medida que pasan las horas. **Fuente:** Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. N Engl J Med.<sup>(19)</sup>

Un concepto central en la epidemiología de las enfermedades infecciosas es el número básico de reproducción ( $R_0$ ) que indica el riesgo de un agente infeccioso con respecto a la propagación de la epidemia. Es el número promedio de nuevos casos a consecuencia de un caso documentado a lo largo de una epidemia. Las estimaciones de la  $R_0$  del SARS-CoV-2 han oscilado entre 3.28, con una media de 2.79.<sup>(20)</sup> La OMS describe que está entre 1.4 y 2.5, lo que significa que cada persona infectada puede contagiar al menos a 2.5 personas.<sup>(7)</sup> Se espera que con el aumento de casos, disminuyan los errores de

estimación y se obtengan datos más precisos, aunque estos se ven sujetos a otras variables (como las medidas sanitarias y la forma en que los datos son publicados).

Para fines de educativos y de comparación, la R0 media para la influenza estacional está entre 1.1 y 2.3 dependiendo de la región, mientras que para el SARS fue entre 1 y 2.75. El R0 ligeramente más alto para el SARS-CoV-2 puede deberse a que tiene un período prodrómico más largo, lo que aumenta el periodo de tiempo durante el cual el hospedero infectado es contagioso.<sup>(18)</sup>

Estudios actuales han demostrado la presencia de ácido nucleico viral en muestras de heces de pacientes con COVID-19 mediante la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR). Sin embargo, se necesitarían más estudios para explorar la existencia de partículas virales y los niveles de ácido nucleico que alcancen concentraciones considerablemente significativas en los pacientes para demostrar la transmisión fecal-oral.<sup>(17)</sup>

Al igual que con otros coronavirus, la transmisión asociada a la atención médica parece ser un modo importante de infección, y un estudio de 138 pacientes realizado en Wuhan, China sugiere que la infección en el 41% de los casos se había sido adquirido de esta manera.<sup>(3,21)</sup>

La transmisión desde un portador asintomático es una posibilidad, sin embargo, el mecanismo mediante el cual el portador asintomático puede contagiar a otras personas es todavía desconocido y se requieren estudios a mayor escala para describirlo.<sup>(22)</sup> Particularmente en el análisis epidemiológico que se está realizando en nuestro país a lo largo de la pandemia, el papel del portador asintomático representa uno de los grandes desconocidos cuyo impacto sobre la transmisión del virus intentamos descifrar.

## FISIOPATOLOGÍA

SARS-CoV y SARS-Cov2 son ampliamente similares, incluyendo las interacciones bioquímicas que determinan la patogénesis. Se ha establecido que las manifestaciones clínicas, desde las más leves hasta las más severas, son causadas por un daño tisular directo de la patogénesis viral y daño tisular indirecto mediado por la respuesta inmune del hospedero. Este último mecanismo, si bien no está esclarecido y parece variar entre individuos, se basa predominantemente en una respuesta inmune exagerada mediada por citocinas proinflamatorias y es al que se adjudica la progresión del cuadro clínico leve al severo.<sup>(18)</sup>

### **DAÑO TISULAR DIRECTO:**

Las manifestaciones iniciales de la patogénesis de la infección se deben a la destrucción viral directa de las células epiteliales alveolares y bronquiales, así como de los macrófagos bronquiales. La carga viral obtenida en el aspirado nasofaríngeo disminuye 10-15 días después del inicio de los síntomas en la mayoría de los casos, a pesar de que según la historia natural de la enfermedad las manifestaciones clínicas se severizan en estos días, lo cual indica que posterior a la invasión viral la respuesta inmune del hospedero perpetúa el daño alveolar.

La insuficiencia respiratoria es la principal causa de muerte en los pacientes infectados. El virus penetra las células de las vías respiratorias y del parénquima pulmonar a través del receptor ECA-2, que también se encuentra a lo largo del tracto gastrointestinal. La enzima convertidora de angiotensina (ECA) tiene un rol protector durante la injuria aguda al pulmón; sin embargo, el SARS-CoV-2, al unirse a los receptores ECA-2 causa una interiorización de los mismos y por lo tanto disminuye el efecto protector enzimático.<sup>(14)</sup>

### **DAÑO TISULAR INDIRECTO (INMUNOPATOLOGÍA):**

Con el objetivo de encontrar nuevas opciones terapéuticas para tratar la infección por COVID-19, se

ha estudiado la cinética inmunológica en respuesta al virus, con lo cual se ha logrado establecer que existe una marcada diferencia entre los mecanismos adaptativos en los cuadros clínicos leves y los severos.

En el período inicial de la infección, incluyendo a los casos leves, la mayoría de los pacientes presenta linfopenia que puede durar hasta el sexto o séptimo día posterior al inicio de los síntomas, y su severidad clínica es variable. En otras series de casos descritos también se ha reportado otras citopenias que involucran una reducción marcada de eosinófilos, basófilos y monocitos.<sup>(23,24)</sup>

En estudios recientes se ha descrito la cinética inmunológica en pacientes que desarrollan cuadros clínicos leves; esta se caracteriza al inmediatamente después del periodo inicial de linfopenia y aproximadamente siete días posterior al inicio de los síntomas, hay aumento de linfocitos B y linfocitos T CD4+ en sangre periférica de los pacientes y éstos presentaban un pico en sus concentraciones periféricas alrededor del noveno día posterior al inicio de los síntomas. También, al medir los marcadores CD36+, HLA-DR+, los cuales están presentes en el fenotipo de linfocitos T CD8+ característicos de la respuesta adaptativa ante infecciones virales, se comprobó que estos también mostraban concentraciones periféricas pico durante los días siete a nueve. Estos estudios demostraron de esta forma que los cuadros clínicos leves se caracterizan por una respuesta adaptativa temprana que se hacía presente alrededor de tres a cinco días antes de la resolución de los síntomas y que evitaba la progresión de la enfermedad hacia cuadros complicados. Se demostró adicionalmente, que existían muy bajas concentraciones plasmáticas de citoquinas pro inflamatorias en estos pacientes, incluso cuando los sujetos se encontraban sintomáticos.<sup>(25)</sup>

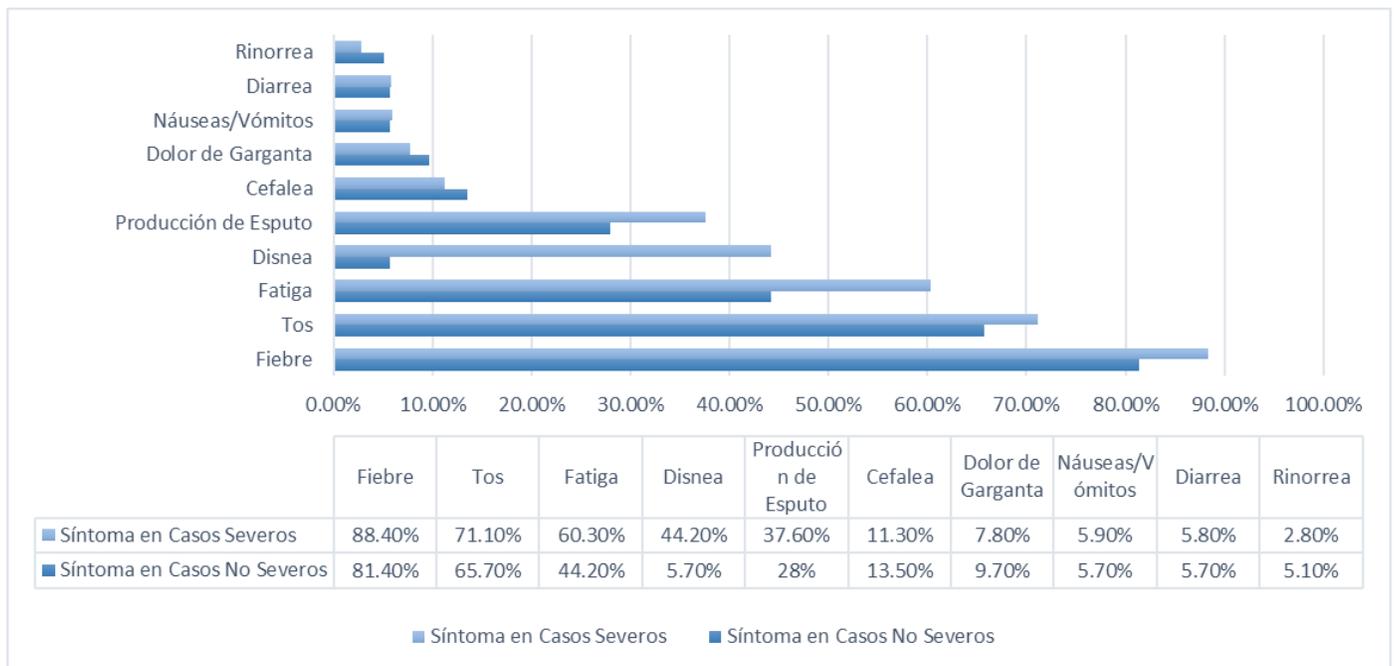
En contraste con estos hallazgos los pacientes que desarrollan cuadros clínicos severos y SDRA exhibían

una respuesta inmune exagerada caracterizada por una tormenta de citoquinas inflamatorias. El perfil de citoquinas que participan de esta respuesta se ha comparado con el de la Hemofagocitosis Linfocítica Secundaria, un síndrome de hiperinflamación desencadenado por infecciones virales, que clínicamente se manifiesta como fiebre no remitente, hipercitoquinemia y falla multiorgánica. Las citoquinas que participan de esta respuesta en el COVID-19 son la interleucina IL-2, IL-7, factor estimulante de granulocitos, interferón- $\gamma$ , proteína inducible 10, proteína quimioatrayente de monocitos-1, proteína inflamatoria de macrófagos 1-alfa y factor de necrosis tumoral-alfa. En estudios retrospectivos desarrollados en Wuhan, China, los niveles plasmáticos de ferritina e interleucina-6 (IL-6) de los sujetos analizados se tomaron como posibles predictores de mortalidad en los mismos, lo cual sugiere que los cuadros clínicos más severos y la mortalidad de los pacientes infectados con COVID-19 se debe a una respuesta inmunológica exagerada y estados hiperinflamatorios.<sup>(23,26)</sup>

## CLÍNICA

SARS-CoV-2 presenta síntomas clínicos similares a aquellos reportados por SARS-CoV y MERS-CoV, sin embargo, a diferencia de estos dos, los pacientes infectados por SARS-CoV-2 raramente muestran signos y síntomas prominentes de la vía aérea superior; incluso se describe a la rinorrea como el síntoma menos común de COVID-19, con frecuencia de 2.8% y 5.1% en casos severos y no severos respectivamente.<sup>(5)</sup> **(Ver Gráfica 1)** Como ya se estableció previamente en la sección de epidemiología de este artículo, a nivel mundial existe una tendencia al predominio de las manifestaciones clínicas leves, pero el cuadro clínico puede exhibir un rango variable de severidad, que se ha clasificado de acuerdo a los signos y síntomas que presenten los pacientes. **(Ver Tabla 2)**

Gráfica 1. Sintomatología común en casos de COVID-19 severo y no severo.



Fuente: Incidence, clinical characteristics and prognostic factor of patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis Running title: Predictors of clinical prognosis of COVID-19.

Tabla 2. Espectro de severidad de las manifestaciones clínicas por COVID-19

Leve	Severo	Crítico
<ul style="list-style-type: none"> <li>No cumplen con los criterios diagnósticos de neumonía (asintomático o sin alteraciones radiográficas)</li> <li>Neumonía leve o subclínica</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Disnea</li> <li>Taquipnea <math>\geq 30/\text{min}</math></li> <li>Saturación de Oxígeno <math>\leq 93\%</math></li> <li><math>\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 &lt; 300</math>, y/o</li> <li>Infiltrados pulmonares de <math>&gt;50\%</math> de ocupación en 24-48 horas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Falla respiratoria</li> <li>Shock Séptico</li> <li>Disfunción/falla multiorgánica</li> </ul>

Fuente: Characteristics of and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. JAMA.<sup>(5)</sup>

La fiebre es el síntoma más común seguida de la tos; esta es característicamente no productiva y acompañada de disnea, sin embargo, en alrededor

de 1/3 de los pacientes puede tornarse productiva. Aunque la evidencia demuestra que es el cuarto síntoma más común, la disnea es característica de la infección por SARS-CoV-2, pero se ha descrito que en casos severos y muy severos puede haber ausencia de la misma; en Wuhan, 62.4% de los pacientes que enfermaron gravemente y 46.3% de los pacientes que requirieron ventilación mecánica reportaron disnea. Esta contradicción entre la hipoxia que presentan los pacientes por la patología pulmonar versus la falta de síntomas indicativos de la misma ha causado que en ciertos casos no haya intervención oportuna o más agresiva, y culmina muchas veces en la muerte de los pacientes fuera de las instalaciones hospitalarias. Los síntomas gastrointestinales como las náuseas/vómitos y diarrea son menos comunes globalmente, sin embargo, algunos estudios sugieren que los pacientes con síntomas gastrointestinales prominentes tienen un curso clínico más severo.<sup>(27,28)</sup>

Recientemente se ha propuesto que las náuseas, vómitos y dolor de cabeza que preceden a la diarrea son en realidad un espectro de síntomas neurológicos, ya que el SARS-CoV-2 al igual que otros betacoronavirus, tiene potencial neuroinvasor con

diseminación a través de los nervios olfatorios y las terminales nerviosas de los pulmones y vías respiratorias inferiores. Existen estudios que sugieren que la alteración del sensorio, particularmente la hiposmia/anosmia, podría ser un indicador potente de una infección temprana por SARS-CoV-2 ya que esta es reportada en 52% de los pacientes con diagnóstico confirmado a través de RT-PCR, sin embargo, la evidencia es insuficiente.<sup>(29)</sup>

Actualmente se investiga si la falla respiratoria, que representa la principal causa de mortalidad en los pacientes con COVID-19 en cuidados críticos, podría ser parcialmente causada por neuroinvasión y lesión directa a los centros respiratorios del tallo cerebral. También se ha reportado casos de Síndrome de Guillain-Barré asociado a COVID-19, que se manifiesta aproximadamente 14 días posterior al inicio de los síntomas, sin embargo, esto se ha asociado más a un proceso autoinmune desencadenado por la hipercitocinemia causada en respuesta al virus que a neuroinvasión directa por el mismo.<sup>(30)</sup>

Además de las complicaciones respiratorias causadas por SARS-CoV-2, recientemente se ha recopilado evidencia sobre el daño cardiovascular causado por este coronavirus; el receptor ECA-2 mencionado anteriormente en este artículo también está presente en las células endoteliales. Se desconoce si el daño cardiovascular global que exhiben algunos pacientes se deba plenamente a este mecanismo, aunque sí se ha determinado que el SARS-CoV-2 causa daño endotelial en forma directa *in-vitro*. En una serie de casos publicada de estudios realizados post mortem de pacientes enfermos con COVID-19, mayores de 50 años y con comorbilidades cardiovasculares que desarrollaron falla respiratoria y manifestaciones extrapulmonares (como síndrome coronario agudo, falla renal aguda, isquemia mesentérica, entre otros), los especímenes tomados de los distintos órganos afectados mostraban un fenómeno denominado *endotelitis*, que histopatológicamente se caracteriza por reclutamiento de células del sistema inmune, ya sea mediado por mecanismos inmunológicos en

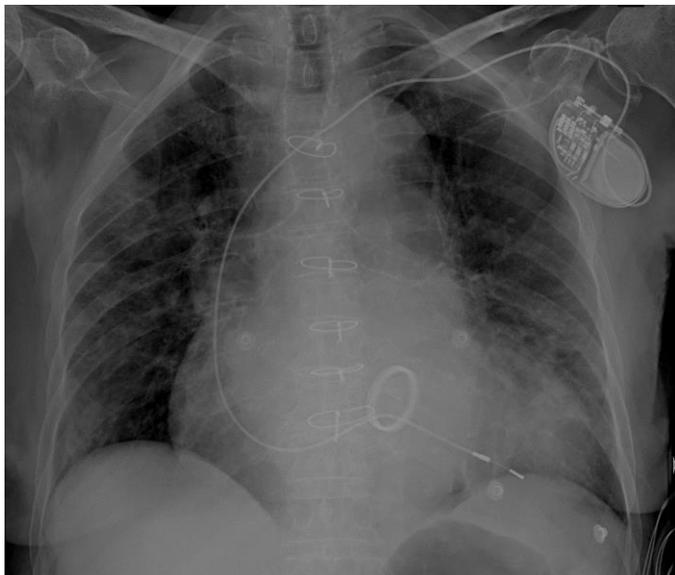
respuesta a la infección viral o por el endotelio infectado y puede resultar en disfunción endotelial extensa y apoptosis de las células endoteliales. La disfunción endotelial es un factor determinante en el desequilibrio de la microvasculatura, que lleva a favorecer la vasoconstricción y subsecuente isquemia de los órganos, inflamación, edema y estados pro-coagulantes. A nivel pulmonar, la endotelitis linfocítica podría alterar el equilibrio ventilación/perfusión y estar involucrada en la fisiopatología de la falla respiratoria. En el contexto extrapulmonar, este novedoso hallazgo de afección endotelial indica, en perspectiva, que el SARS-CoV-2 podría ser capaz de afectar cualquier órgano.<sup>(31)</sup>

### NEUMONÍA POR COVID-19

En estudios realizados en pacientes hospitalizados por COVID-19, más del 90% de los pacientes son diagnosticados con neumonía durante su estancia hospitalaria. La mayoría de los pacientes que se presentan con fiebre, tos seca y disnea muestran opacidades basales bilaterales en vidrio esmerilado en las radiografías realizadas a su ingreso hospitalario.<sup>(32)</sup> (Ver Figura 2). La Asociación Panameña de Radiología e Imagen estableció que la radiografía de tórax no es un estudio sensible en las primeras etapas de la enfermedad, pero que una vez que se establece la neumonía el hallazgo predominante es alveolar, con consolidaciones bilaterales, no relacionado a efusión pleural ni cavitaciones. El estudio de imagen estándar de oro para evaluar la neumonía por COVID-19 es la tomografía axial computada (TAC) de alta resolución, en la cual se debe realizar cortes axiales con reconstrucciones coronales y sagitales en fase de inspiración solamente, según la condición del paciente, para aumentar su sensibilidad. Los hallazgos en el TAC de alta resolución son característicos de una neumonía atípica o neumonía organizada. Algunos de estos signos radiográficos son: un patrón tomográfico en vidrio esmerilado que involucra múltiples lóbulos, distribución subpleural o periférica (que respeta la región perihiliar), consolidaciones, engrosamiento de los septos intersticiales, patrón en empedrado (*crazy paving*) y

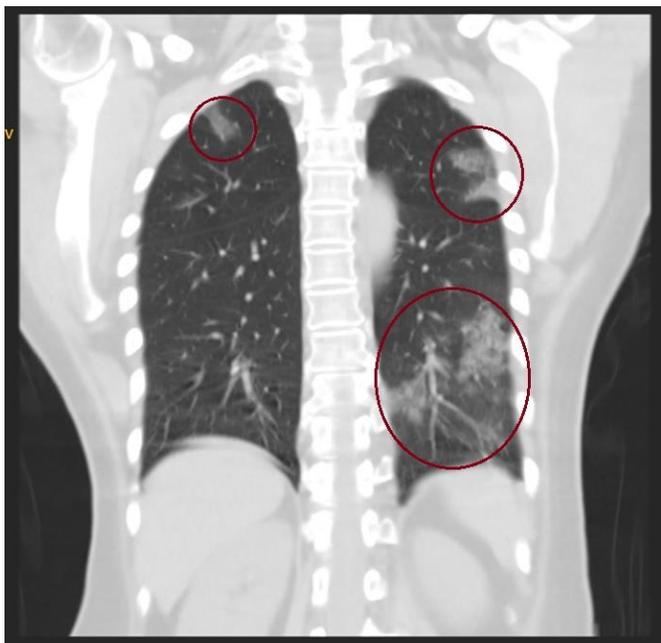
dilatación bronquial más engrosamiento peribronquial. (Ver Figura 3 y 4).<sup>(33)</sup>

**Figura 2.** Radiografía de tórax AP de paciente con neumonía por COVID-19.



Se evidencian infiltrados alveolares bilaterales. **Fuente:** Caso cortesía del Dr. Fabio Macori, Radiopaedia.org, rID: 75331

**Figura 3.** TAC torácico en corte coronal de paciente con neumonía por COVID-19.



Infiltrados de tipo alveolar multilobular de distribución predominantemente periférica (rojo). **Fuente:** Caso cortesía del Dr. Chong Keng Sang, Sam, Radiopaedia.org, rID: 73893

**Figura 4.** TAC tóraco en corte transversal de paciente con neumonía por COVID-19.



Patrón en empedrado o “crazy paving” (rojo), engrosamiento de septos intersticiales y consolidados periféricos (verde) y dilatación bronquial (amarillo). **Fuente:** Caso cortesía del Dr. Derek Smith, Radiopaedia.org, rID: 75249

Si bien la neumonía por COVID-19 puede ser encasillada dentro de las clasificaciones actuales, tiene características distintivas. Entre ellas podemos destacar hipoxemia severa a menudo asociada a una distensibilidad pulmonar normal, el cual es un hallazgo que casi nunca se encuentra en pacientes con SDRA por otra etiología. La presentación de la neumonía por COVID-19 también varía considerablemente entre los pacientes. Se ha identificado dos fenotipos distintos de neumonía por COVID-19 que dependen de la interacción de tres factores: la severidad de la infección sumada a la reserva fisiológica y comorbilidades de los pacientes, la respuesta ventilatoria propia del paciente ante la hipoxemia y el tiempo transcurrido entre el inicio de la enfermedad y la atención hospitalaria.

El fenotipo L (denominado de esta forma porque sus parámetros clínicos se ven disminuidos o ‘low’), se

caracteriza por afección primaria de la perfusión mientras que la ventilación se mantiene a expensas del aumento en el volumen corriente. Clínicamente estos pacientes se presentan con disnea leve o ausente, lo cual representa un peligro ya que pueden desarrollar edema pulmonar de manera silente. Eventualmente, el edema podría tornarse tan severo que impediría que el paciente continúe aumentando su volumen corriente, lo cual se manifiesta con disnea severa de forma tardía, cuando es posible que el edema pulmonar y la falla respiratoria sean fulminantes. El fenotipo H (denominado de esta forma porque sus parámetros clínicos se encuentran aumentados, o 'high') se caracteriza por edema pulmonar temprano. Los pacientes con este fenotipo tienen manifestaciones clínicas como la disnea de forma más temprana y representan 20-30% de los pacientes que desarrollan SDRA. Cabe destacar que estos fenotipos no son completamente excluyentes; muchos pacientes que se manifiestan inicialmente con fenotipo L, a medida que se instaura el edema pulmonar, evolucionan clínicamente hacia el fenotipo H. <sup>(34)</sup>

Recientemente se pudieron describir las alteraciones histopatológicas de la neumonía por COVID-19 en biopsias tomadas de dos pacientes que se sometieron a lobectomías pulmonares por motivos oncológicos y, coincidentemente, obtuvieron resultados positivos para COVID-19 en el periodo post-operatorio, ya que en el momento de la intervención quirúrgica se encontraban asintomáticos. Los hallazgos en las biopsias pulmonares de estos pacientes, y que han sido apoyados por los hallazgos de las necropsias de pacientes fallecidos por COVID-19, fueron edema y exudados proteináceos prominentes, congestión vascular, y cúmulos inflamatorios compuestos de material fibrinoide y células gigantes multinucleadas. Se observó también hiperplasia epitelial reactiva y proliferación fibroblástica, lo cual indica que, a pesar de que las biopsias fueron tomadas en el periodo

prodrómico, existe una organización temprana del tejido, lo cual puede explicar la rápida evolución, en ocasiones fulminante, de la neumonía de los pacientes con COVID-19. <sup>(35)</sup>

## DIAGNÓSTICO

Al principio el diagnóstico se realizaba con la secuenciación genómica del virus con el objetivo adicional de identificarlo. Ya identificado el agente, la secuenciación tiene implicaciones epidemiológicas y de trazabilidad, pero no para la identificación de casos en campo. En la actualidad el diagnóstico se realiza mayormente con RT-PCR. <sup>(36)</sup> Diversos estudios a nivel mundial analizan la posibilidad de utilizarse pruebas serológicas para lograr el diagnóstico en un tiempo relativamente corto, siendo las técnicas de ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA) y el Western blot las más prometedoras hasta el momento. <sup>(37)</sup> Respecto a estas técnicas, es importante destacar que reflejan una infección pasada o en curso; la determinación de IgM daría un resultado positivo pasados 4 a 5 días de infección, lo cual puede coincidir con el periodo sintomático del paciente.

La CDC de los Estados Unidos recomienda que las muestras sean tomadas del tracto respiratorio superior mediante un hisopado nasofaríngeo y de ser posible tomar muestras del tracto respiratorio inferior (por ejemplo, mediante un lavado bronqueoalveolar en un paciente que se encuentren recibiendo ventilación mecánica invasiva). Si el paciente presenta tos productiva, se puede tomar el esputo como muestra para análisis. <sup>(38)</sup> Un estudio realizado por Wang et al. encontró que las muestras tomadas mediante lavado bronqueoalveolar en pacientes que recibían ventilación mecánica resultaban positivas en más del 90% de los casos. <sup>(39)</sup> **(Ver Tabla 3)** Un aspecto importante a considerar es que el riesgo de contagio mediante broncoscopia es alto y requiere de áreas con presión negativa, hacerlo bajo anestesia con bloqueo neuromuscular,

entre otras medidas de seguridad, por lo que la recomendación actual es evitar su realización.

**Tabla 3.** Tasa pruebas positivas por SARS-CoV-2 en diferentes muestras analizadas en RT-PCR.

Tipo de espécimen de la muestra	% Positivo
Fluido de lavado bronqueoalveolar	93%
Fibrobronscopia con cepillo	46%
Espudo	72%
Hisopado nasal	63%
Hisopado faríngeo	32%
Heces	29%
Sangre	1%
Orina	0%

Nótese un porcentaje significativo de muestras fecales positivas. Plantea la pregunta si la transmisión pueda ocurrir por esta vía, pero se necesitan más estudios para comprobarlo.

**Fuente:** *Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens.* JAMA. Marzo 2020.

De acuerdo a las guías de manejo dadas a conocer recientemente, está indicado realizar hisopado nasofaríngeo y orofaríngeo para la toma de muestras que serán sometidas a RT-PCR en todo paciente que se sospeche de COVID-19, definiendo a un paciente sospechoso como *“aquel con enfermedad respiratoria aguda (fiebre  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  y al menos 1 signo/síntoma de compromiso respiratorio, por ejemplo: tos, disnea u opresión torácica) con o sin antecedente de contacto físico cercano (< 2 metros por más de 15 minutos) con un caso confirmado por COVID-19”*.<sup>(40)</sup>

## TRATAMIENTO

Hasta el 1 de mayo de 2020, no existe ningún tratamiento oficialmente aprobado para el manejo del COVID-19. El cuidado de los pacientes infectados es esencialmente de soporte, donde puede incluirse oxígeno suplementario, administración de fluidos e incluso soporte ventilatorio cuando se encuentre indicado.<sup>(41)</sup> En Panamá, en concordancia, se les da a los pacientes una terapia de soporte predominantemente.<sup>(40)</sup>

Al no existir un tratamiento propiamente establecido

contra el COVID-19, se están realizando numerosos estudios clínicos a nivel mundial donde se buscan posibles opciones terapéuticas que puedan ser eficaces contra esta enfermedad. Algunos de las opciones más prometedoras y discutidas en cuanto a su potencial terapéutico se presentan a continuación.<sup>(42)</sup>

### REMDESIVIR

Ha demostrado inhibir la replicación del virus in-vitro tanto para el SARS-CoV-2 como otras especies de betacoronavirus al finalizar prematuramente la transcripción del ARN de los virus.<sup>(41)</sup> Es una de las drogas utilizadas en Estados Unidos al momento de esta publicación. En el primer caso confirmado en los Estados Unidos se utilizó el Remdesivir de manera compasiva con el consentimiento del paciente y se obtuvo resultados favorables.

### CLOROQUINA E HIDROXICLOROQUINA

Es otra de las drogas utilizadas en Estados Unidos. La cloroquina es un fármaco del grupo de las 4-aminoquinolonas conocido por su uso en la malaria y la hidroxiclороquina, también un antipalúdico, controla la actividad inflamatoria modulando el sistema inmune por varios mecanismos y es además conocido por su uso en el tratamiento de la artritis reumatoide y lupus eritematoso sistémico. Ambos medicamentos han demostrado actividad in-vitro contra el SARS-CoV-2 y otros tipos de coronavirus, siendo la hidroxiclороquina el fármaco que mayor eficacia ha demostrado contra el COVID-19.<sup>(41)</sup>

Un estudio francés que buscaba evaluar el papel que ejerce la hidroxiclороquina sobre la carga viral en el tracto respiratorio superior encontró que la administración de este fármaco junto con azitromicina en el tratamiento de pacientes positivos por COVID-19 estaba significativamente asociado con la disminución de la carga viral a partir del tercer día del tratamiento combinado, resultados prometedores tomando en cuenta que se ha

calculado que el tiempo promedio de duración del virus en el ser humano es de 20 días, llegando incluso hasta 37 días en el peor de los escenarios. Sin embargo, este estudio tuvo varias limitaciones técnicas (estudio no aleatorizado con bajo nivel de evidencia y no se alcanza la muestra necesaria, entre otras limitaciones) por lo cual se ha vuelto tema de discusión entre los expertos en la materia. Otro punto importante que se debe considerar es que la combinación de estos fármacos tiene un alto potencial de prolongación del intervalo QT. Se necesita realizar más estudios para poder llegar a una conclusión objetiva.<sup>(43,44)</sup>

### **LOPINAVIR-RITONAVIR**

Son inhibidores de proteasa conocidos comúnmente por su uso en el tratamiento contra el virus de inmunodeficiencia humano (VIH). Su aplicación originalmente se debía a la actividad inhibitoria contra el SARS-CoV-2 de esta combinación de fármacos mostrada in-vitro. Un estudio publicado recientemente en el N Engl J Med que buscaba evaluar el uso de Lopinavir-ritonavir en el tratamiento de la enfermedad severa causada por el SARS-CoV-2 no observó ningún beneficio en estos pacientes.<sup>(45)</sup> Sin embargo, este estudio tenía un bajo poder estadístico y la OMS aún se encuentra analizando la actividad de este grupo de fármacos y su potencial terapéutico contra el COVID-19.<sup>(41)</sup>

### **TOCILIZUMAB**

Es un anticuerpo monoclonal humanizado que se une al receptor celular de la IL-6, la cual forma parte del perfil inflamatorio de los cuadros clínicos severos. Tanto en China como en otros países se están llevando a cabo actualmente estudios donde se evalúa el potencial terapéutico de este fármaco.<sup>(46,47)</sup>

### **FAVIPIRAVIR**

Similar al Remdesivir, es un inhibidor de la polimerasa de ARN. Es un medicamento conocido por su uso contra el virus de la influenza. A pesar de

que no tiene la misma cantidad de estudios que apoyen su uso en comparación con el Remdesivir, su potencial in-vitro ha sido prometedor lo cual ha motivado a otros países a realizar estudios sobre el mismo. En China se ha aprobado como el primer medicamento anti COVID-19.<sup>(48)</sup>

Los casos más severos son manejados en una unidad de cuidados intensivos (UCI) y pueden llegar a necesitar terapia de rescate, como por ejemplo el uso de oxigenación mediante membrana extracorpórea (ECMO). La ECMO a pesar de ser una alternativa para pacientes infectados y en un estado crítico, no está disponible en Panamá de manera estándar por la gran cantidad de recursos que se necesitan para aplicar esta medida terapéutica en una cantidad considerable de la población, pero se valora en casos especiales donde se pueda optar por esta opción.

Es relevante señalar a “*Solidarity*”, un estudio multicéntrico, adaptativo y randomizado coordinado por la OMS que busca evaluar la eficacia y seguridad de 4 potenciales opciones terapéuticas contra el COVID-19. Los 4 protocolos de tratamiento evaluados son remdesivir, hidroxiquina, ritonavir-lopinavir solos y ritonavir-lopinavir combinados con interferón beta. Este estudio es un esfuerzo sin precedentes coordinado para recopilar datos científicos sólidos rápidamente durante la pandemia. *Solidarity* podría incluir a miles de pacientes en docenas de países. Panamá fue invitado por la OMS para participar del mismo.<sup>(49)</sup>

Otras alternativas, para mencionarlas, que se encuentran siendo evaluadas en estudios sistemáticos como potenciales opciones de tratamiento son: Meplazumab, Ivermectina, Siltuximab, Danoprevir, Darunavir, Nelfinavir, diversos corticoesteroides, Umifenovir/Arbidol, Ácido ascórbico, diversas vacunas, Heparina, Plasma convaleciente, entre otros. Este último siendo gran tema de discusión en Panamá para su utilización.

Cabe mencionar que, en el país, además de la terapia de soporte, también se utilizan varios de los fármacos mencionados en esta sección dependiendo de las guías nacionales y el criterio clínico del médico tratante.

## PRONÓSTICO

Un estudio multicéntrico retrospectivo realizado con 150 pacientes en Wuhan, China evaluó predictores de mortalidad y fueron: la edad, la presencia de antecedentes patológicos, infecciones secundarias, y marcadores inflamatorios elevados. Se mostraron dos picos de mortalidad desde el inicio de los síntomas hasta el evento final al día 14 y al día 22. De los pacientes que fallecieron se estableció que 63% tenía antecedentes patológicos y en el grupo dado de alta fue de 41%. Las causas en el grupo de mortalidad se debieron a falla respiratoria (53%), falla cardíaca (7%), y ambas causas juntas (33%), por lo que se debería prestar atención a síntomas de lesión cardíaca.<sup>(26)</sup>

En el CDC de China se reportó una mortalidad de 10.5% en pacientes que presentaban enfermedad cardiovascular, esto es especialmente cierto si presentan los niveles de troponinas elevadas y tienen enfermedad cardiovascular de base ya que podría representar una mortalidad de hasta 69.44%; los pacientes que presentaban concentraciones de troponinas normales tenían un pronóstico más favorable que aquellos que presentaban las troponinas elevadas (13.3% vs 37.5% de mortalidad).<sup>(5,50)</sup> Esto podría explicarse por los mecanismos de lesión directa del virus al tejido cardíaco, y por mecanismos indirectos, como es el aumento de las respuestas inflamatorias sistémicas, que podrían ejercer un papel en desestabilización de placas coronarias.<sup>(50)</sup>

La trombocitopenia se asocia a un incremento en la severidad y mortalidad de pacientes con COVID-19, por lo que puede utilizarse como un indicador clínico de empeoramiento durante la hospitalización.<sup>(51,52)</sup>

Se ha descrito además la necesidad de una intervención oportuna de pacientes en alto riesgo de enfermar críticamente con COVID-19; para ello se sugiere establecer un sistema de alerta temprana que evalúe factores como la edad, medición linfocitaria, suplementación de oxígeno y la presencia de infiltrados ocupantes de > 50% de los campos pulmonares en TAC; esto tendría una sensibilidad de 95% y especificidad de 89% para identificar pacientes que se encuentren en alta probabilidad de necesitar cuidados intensivos; una identificación rápida y temprana reduciría la mortalidad.<sup>(53)</sup> Se ha reportado además que la terapia anticoagulante reduce la mortalidad en pacientes con COVID-19 severo y que presentan criterios de sepsis con un puntaje para la coagulopatía inducida por sepsis (SIC)  $\geq 4$ , pero no en aquellos con un puntaje SIC <4. Se encontró una reducción de la mortalidad del 20% al utilizar heparina de bajo peso molecular.<sup>(54)</sup>

En modelos animales se ha observado que la vacuna del Bacillus Calmette-Guérin (BCG) incitan a la inmunidad innata a generar inmunidad de memoria; la vacuna BCG podría entonces producir protección contra infecciones virales.<sup>(55)</sup> Sin embargo, no hay evidencia que la vacuna BCG proteja contra la infección por SARS-CoV-2 según la OMS, y no la recomienda como medida de prevención para el COVID-19.<sup>(56)</sup>

Basados en la experiencia de China, se encontró una correlación significativa entre mortalidad y disponibilidad en recursos de salud.<sup>(57)</sup> Otro estudio decidió medir los sistemas de salud de diferentes países y se encontró que la tasa de muertes por cada millón de habitantes estaban correlacionados con un índice diario acumulativo alto (número acumulado de casos / días transcurridos desde el primer caso) y esta asociación fue más prominente en países con transmisión local; esto sugiere que un rápido incremento de casos en un periodo corto de tiempo puede resultar en más casos y muertes.<sup>(52)</sup>

PREVENCIÓN

Las medidas preventivas centrales se basan acciones personales como lo son el lavado de manos y el uso de equipo de protección personal y de políticas públicas y colectivas que tienen como objetivo reducir la transmisión del virus, su carga viral en el ambiente y de informar y educar a la población. (Ver Figura 5)

Figura 5. Medidas preventivas centrales para la mitigación de la pandemia.



Fuente: Chen Wei, Wang Qing, Li Yuanqiu, et al. Una visión general de las estrategias de contención temprana para la nueva neumonía por coronavirus en China [J / OL]. (Chinese Journal of Preventive Medicine), 2020.

**MEDIDAS DE PROTECCIÓN PERSONAL**

La higiene de manos y la utilización de mascarillas son importantes para reducir la transmisión de enfermedades infecciosas. El lavado de manos reduce la infección por contacto indirecto y debe ser practicado por cada individuo, en especial aquellos enfermos, sus contactos y la población que se encuentre en constante contacto con las superficies contaminadas.<sup>(58)</sup> Una desinfección de superficies inanimadas con hipoclorito de sodio al 0.1% o con alcohol etílico del 62% al 71% reduce significativamente la infectividad de los coronavirus en un tiempo de exposición de 1 minuto. Se ha encontrado resultados similares con yodopovidona en preparaciones del 0.23% al 7.5%. Se describe además que la clorhexidina es básicamente inefectiva.<sup>(58,59)</sup>

Sumado al lavado de manos, se recomienda utilizar mascarillas para así evitar la diseminación por gotas o aerosoles. La OMS recomienda el uso de mascarillas en poblaciones con alto riesgo, como personas sanas que se deben encargar de pacientes sospechosos o con infección por SARS-CoV-2 confirmada.<sup>(60)</sup> La CDC recomienda el uso de mascarillas o cubrebocas a todas las personas como medida de prevención debido a los casos asintomáticos y oligosintomáticos, además de las medidas de lavado de manos y distanciamiento social.<sup>(61)</sup>

La gran mayoría de las indicaciones del uso de mascarillas dependen de cada país y varían de acuerdo a las necesidades que enfrentan los sistemas de salud, así como algunas implicaciones culturales. En tiempos de pandemia los equipos médicos son escasos debido a la alta demanda, por lo que sugerir a la población obtener máscaras no será efectivo, pues hay riesgo que haya escasez de las mismas en los centros de atención hospitalaria para el personal médico.<sup>(60)</sup> La evidencia que las mascarillas ofrecen protección efectiva contra virus respiratorios como la influenza en individuos sanos que se encuentran en alto riesgo de infección (como trabajadores de la salud) es inconclusa, incluso con la utilización de la mascarilla N95.<sup>(60,62,63)</sup> Sin embargo, el uso de mascarillas por los trabajadores de la salud, es importante para disminuir el riesgo de transmisión comunitaria por gotas y aerosoles durante el periodo prodrómico de la enfermedad y es parte del equipo de protección personal de los trabajadores de la salud.<sup>(60)</sup>

**AISLAMIENTO DE LOS ENFERMOS, CUARENTENA PARA LAS PERSONAS EXPUESTAS**

Durante los brotes de SARS y MERS en 2003 y 2012 respectivamente, ya que la infección era en general severa y de números limitados, fue efectivo el aislamiento y la cuarentena; pero, en la epidemia de COVID-19 es difícil aislar todos los casos positivos de la población, en especial porque se escapan muchos casos positivos que tienen síntomas leves.<sup>(58)</sup>

Modelos matemáticos de la enfermedad intentan estimar los casos positivos asintomáticos pero el alcance de estos estudios es limitado y no es posible estimar dónde ocurrirá el próximo brote.<sup>(64)</sup>

**MEDIDAS DE MITIGACIÓN COMUNITARIAS**

Mientras la epidemia local alcanza un pico en incidencia, habrá un aumento de la demanda de los servicios de salud. El objetivo de la mitigación es la de reducir el aumento súbito de casos que pudieran sobrecargar el sistema de salud.<sup>(58,65)</sup> En este punto son importantes las medidas de mitigación como lo son el distanciamiento social, la cancelación de congregaciones, reuniones y de todos los viajes personales ya sea por tráfico terrestre, aéreo o marítimo. Es de vital importancia disminuir al mínimo posible la movilización de personas desde y hacia los puntos epidemiológicamente activos de la enfermedad (establecimiento de cerco epidemiológico).<sup>(58,65)</sup>

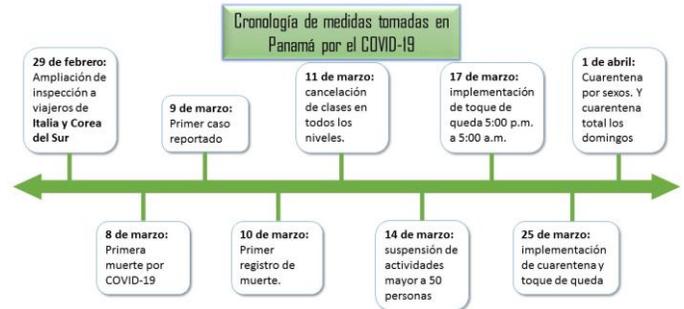
Es poco probable que las contramedidas médicas como medicamentos y vacunas estén disponibles en las fases tempranas de la pandemia, por lo que la mitigación, en lugar del aislamiento y el control, se vuelven prioridad durante la pandemia.<sup>(64)</sup>

En la República de Panamá se han seguido las medidas de mitigación como lo son la cancelación de eventos y aglomeraciones; así como las clases y todos los trabajos y viajes no esenciales. Se ha decretado cuarentena total, pero se ha permitido a los habitantes salir a ciertas horas de acuerdo a su número de identificación; la implementación de estas medidas puede justificarse ya que cuando la transmisión del virus y los casos disminuyan, una cuarentena por sí sola no evitaría la resurgencia de la enfermedad una vez que la medida de distanciamiento cese. (Ver Figura 6)<sup>(66,67)</sup>

Otra medida tomada fue la de establecer sistemas de inteligencia artificial como lo es la Respuesta Operativa de Salud Automática (R.O.S.A) que realiza labores importantes en el tamizaje de individuos y la Notificación Individual de Caso Negativo Obtenido

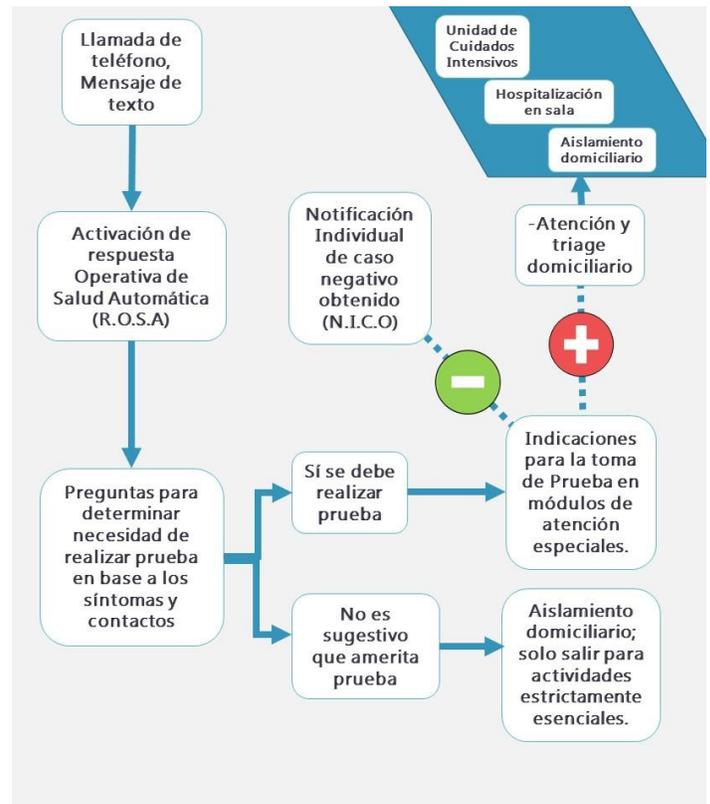
(N.I.C.O) que se encarga de dar los resultados y recomendaciones, por vía electrónica, a todos los individuos que resulten negativos.<sup>(68,69)</sup> (Ver Figura 7)

**Figura 6.** Cronología de las medidas contra COVID-19 en la República de Panamá.



**Fuente:** Ministerio de Salud de la República de Panamá. [www.minsa.gob.pa](http://www.minsa.gob.pa)

**Figura 7.** Algoritmo para el manejo de reporte de casos sospechosos por COVID-19 en Panamá.



**Fuente:** Organización Panamericana de la Salud. Inteligencia artificial, la herramienta de Panamá para contener el COVID-19. OPS.

## POBLACIÓN ESPECIAL

**MUJERES EMBARAZADAS**

Las mujeres gestantes y sus fetos representan una población en riesgo durante brotes de enfermedades infecciosas. Generalmente las mujeres embarazadas presentan los mismos síntomas de COVID-19 que la población general.<sup>(70)</sup> Los cambios en los sistemas cardiorrespiratorio e inmune en las embarazadas pueden incrementar el riesgo de infección severa y de compromiso hipóxico.<sup>(71)</sup> Se debe prestar atención a la clínica ya que se pueden presentar síntomas del COVID-19 como rinorrea y disnea, sin embargo por cambios fisiológicos en el embarazo (hiperemia mediada por estrógenos, alteración de las capacidades pulmonares), los hallazgos antes mencionados pueden ser normales.<sup>(71)</sup>

Estudios retrospectivos realizados en China con madres en su tercer trimestre de gestación no encontraron transmisión perinatal de SARS-CoV-2; no obstante, la cantidad de los sujetos fue menor o igual a 10 en ambos estudios y solo se observó la infección durante el tercer trimestre. Cabe destacar que casos de neonatos que presentaron la prueba negativa al momento del nacimiento se infectaron días después por lo que el aislamiento y toma de medidas de protección deben ser implementadas.<sup>(72,73)</sup> Entre estas medidas se incluye el tratamiento en salas de aislamiento o cuartos con presión negativa, esta última para ser utilizada en el área dedicada a expulsivos en mujeres con COVID-19 confirmado.<sup>(70,71,74)</sup>

En toda mujer embarazada con sospecha de COVID-19 se deben de tomar todas las medidas de protección y se debe tratar como caso positivo hasta que se demuestre que sea negativo. Es importante destacar que la infección por SARS-CoV-2 no es una indicación ni de cesárea ni de terminación del embarazo y se deben seguir las indicaciones obstétricas actuales.<sup>(70,71,74)</sup> Hasta el momento no se

ha encontrado beneficio claro en la cesárea en mujeres embarazadas con neumonía por COVID-19.<sup>(74)</sup>

**PACIENTES PEDIÁTRICOS**

El principal mecanismo de infección es el clúster familiar, ya que las primeras infecciones comunitarias ocurren mayoritariamente en adultos y son estos quienes lo llevan al clúster familiar; sin embargo, los niños luego son agentes transmisores al resto de la población.<sup>(55,75)</sup>

Se ha documentado que los síntomas más importantes en esta población son fiebre, tos y eritema faríngeo; otros síntomas destacados son la diarrea y la congestión nasal que aparecen en porcentajes comparables.<sup>(55,76)</sup>

La mayoría de los pacientes pediátricos con COVID-19 cursan con una enfermedad más leve, con mejor pronóstico y los casos con complicaciones son menores que en la población adulta; dicha evolución se ha registrado en pacientes que presentaban antecedentes de cardiopatías congénitas y cáncer.<sup>(55,76,77)</sup>

Se han descrito casos en pacientes menores de 1 año en quienes los síntomas respiratorios superiores y la fiebre eran predominantes, todos asociados a contagio en el clúster familiar. En ninguno se necesitó cuidados intensivos.<sup>(78)</sup>

## VISTAS AL FUTURO

Es necesario tomar en cuenta los posibles escenarios que se pueden prever ante la situación de salud pública tanto en Panamá como a nivel mundial. Se toma como ejemplo la influenza y se han establecido seis fases de la pandemia: la fase 1 a 3 corresponden predominantemente a infecciones en animales y pocas infecciones humanas; es durante estas fases que los países deben prepararse y planificarse. Durante la fase 4 se observa la transmisión sostenida

y comprobada de persona a persona y que causa brotes a nivel de comunidad; la fase 5 se refiere a propagación de persona a persona en al menos dos países de unas regiones ya establecidas por la OMS; la fase 6 se refiere a países de varias regiones con transmisión de persona a persona. Luego de que se alcance el periodo de máxima actividad, la incidencia empieza a disminuir y es posible que acontezcan nuevas resurgencias y los países deberían prepararse para ellas. Cabe la posibilidad que posterior a la pandemia y a los picos de resurgencia el virus se vuelva de circulación estacional, hacen falta más estudios epidemiológicos al respecto.<sup>(66,79)</sup>

Se ha encontrado que la búsqueda activa de casos y la toma de pruebas es crucial para disminuir el crecimiento exponencial de los casos, como es la situación de Corea del Sur que ha elaborado una cadena de trabajo efectiva para la identificación de casos positivos. Países que demoraron en tomar medidas de control y que no iniciaron rápidamente la búsqueda de casos reportan un crecimiento exponencial de casos y una mortalidad más alta. Esto se está tomando en consideración en los modelos matemáticos que intentan predecir casos no reportados y mortalidad.<sup>(80,81)</sup>

La contención de infecciones respiratorias es particularmente difícil si se caracterizan por síntomas relativamente leves o estas se transmiten antes del inicio de la enfermedad. En China las medidas de control epidemiológico estrictas probaron ser eficaces para la mitigación del COVID-19.<sup>(82)</sup> Se hace necesario entonces la implementación de medidas de distanciamiento social intermitente para no sobrecargar los sistemas de salud y poder aislar los casos positivos, buscar los contactos y contener la enfermedad en áreas geográficas. Se espera que tratamientos farmacológicos o vacunas para el SARS-CoV-2 reduzcan la duración e intensidad de las medidas de distanciamiento social requeridos para mantener el control de la pandemia.<sup>(65,66,82)</sup>

Las medidas de mitigación que han tomado la mayoría de los países durante esta pandemia evita el colapso de los sistemas de salud, pero hace que el periodo de duración de la misma sea más prolongado y pueda extender hasta el 2022. Se debe considerar que estas medidas de distanciamiento social, cierre de escuelas y cancelación de algunas formas de trabajo pueden afectar intensamente a poblaciones en desventaja y de bajos ingresos.<sup>(83)</sup>

En cuanto a las medidas aplicadas en Panamá, en las próximas semanas podrían realizarse cambios en las medidas de mitigación, los cuales están determinados por el R0, el cual se mantiene en valores próximos al 1, pero debido a focos esporádicos en algunas provincias del país, ha tenido un discreto aumento. El 22 de abril del 2020 se anunció que el tiempo de duplicación de casos se encontraba en alrededor de 16 días (el cual es uno de los indicadores utilizados por los epidemiólogos nacionales para evaluar el curso de la pandemia y cuya meta era sobrepasar 15 días), lo cual representa un logro alcanzado a través de las medidas de supresión que hemos instaurado como país.

También se esperan mejoras en el manejo de los casos. Considerando que ya se está llevando a cabo la medición de distintas citoquinas proinflamatorias, como la IL-6 en nuestras instituciones de salud, se prevé que se pueda formular un mejor triaje de estimación de casos severos.

#### LIMITACIONES

La recopilación de material bibliográfico para la redacción de esta revisión se pudo ver afectada por la heterogeneidad de la información que está disponible y la velocidad con la que esta se renueva con publicaciones más recientes y con una mejor metodología.

Dado que este es un fenómeno que ha estado ocurriendo en tiempo real, no se ha publicado

respecto a los casos autóctonos, por lo tanto, nos hemos basado primordialmente en la información disponible de casos internacionales.

## CONCLUSIÓN

Por su amplia distribución geográfica el SARS-CoV-2 ha causado una mayor cantidad de muertes a nivel mundial a pesar de tener una menor letalidad como agente etiológico que los otros coronavirus. Su espectro clínico puede variar entre sujetos asintomáticos o levemente sintomáticos, a neumonía de rápida progresión, falla respiratoria y multiorgánica.

La información actual sobre la pandemia del SARS-CoV-2 está renovándose continuamente y se espera que continúe haciéndolo por los próximos meses. En la población enferma, se requiere estudiar los mecanismos fisiopatológicos lo suficiente como para realizar una correlación específica entre los marcadores inmunológicos y las manifestaciones clínicas, lo cual serviría para estimar el pronóstico, dirigir el tratamiento y evaluar la respuesta al mismo. A medida que se masifiquen las pruebas diagnósticas, el portador asintomático y su posible participación en la transmisión de la enfermedad cobrará mayor importancia.

Los pacientes recuperados también representan una población importante para estudios futuros; el desarrollo de la inmunidad y las características de la misma son preponderantes para el diseño de una vacuna y para valorar la posibilidad de nuevos brotes. Otras consideraciones, como los modelos de reconocimiento e intervención para pacientes en riesgo de enfermedad crítica, los comportamientos y medidas de contención, el riesgo y exposición del personal de salud y las estrategias de tratamiento, son igualmente importantes y requieren respuestas concretas que no pueden ser formuladas solo con la información con la que se cuenta actualmente, si bien esta es valiosa.

Por primera vez en la historia, se ha logrado obtener tanta información sobre el agente etiológico y los mecanismos fisiopatológicos y epidemiológicos de una pandemia en tan poco tiempo, lo cual nos convierte en una generación privilegiada, pero a su vez desafiada por la necesidad de establecer medidas eficaces en base a esos conocimientos, para mitigar el alcance de la pandemia.

## AGRADECIMIENTOS

Agradecemos al Dr. Gerardo Victoria y a la Lic. Griselda Arteaga por asesorarnos y brindarnos material bibliográfico para la elaboración de esta revisión.

A la junta directiva 2019-2020 del Comité de Casos Clínicos y Revisiones Bibliográficas de la Asociación de Estudiantes de Medicina de Panamá (CCRBAEMP) por revisar nuestro trabajo y brindar recomendaciones sobre el mismo.

A nuestras compañeras, Yúliya Araúz y Michelle Qin, por apoyarnos con la creación de imágenes y la interpretación de artículos en mandarín respectivamente.

## **DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERÉS**

Algunos autores del trabajo pertenecen a la Revista Médico Científica. No existe otro conflicto de interés.

## REFERENCIAS

1. Millán-Oñate J, Rodríguez-Morales AJ, Camacho-Moreno G, Mendoza-Ramírez H, Arturo Rodríguez-Sabogal I, Álvarez-Moreno C. A new emerging zoonotic virus of concern: the 2019 novel Coronavirus (COVID-19). *Infectio*. 2020; 24(3):57–62. DOI: 10.22354/in.v24i3.848
2. Ministerio de Salud de la República de Panamá. Casos de Coronavirus COVID-19 en Panamá [Internet]. 2020 [citado el 27 de marzo de 2020].

Disponible en: <http://minsa.gob.pa/coronavirus-covid19>

3. del Rio C, Malani PN. COVID-19—New Insights on a Rapidly Changing Epidemic. *JAMA*. 2020; 323(14):1339–1340. DOI: 10.1001/jama.2020.3072

4. Guan W-J, Ni Z-Y, Hu Y, Liang W-H, Ou C-Q, He J-X, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020; 382:1708–1720. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032

5. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020; 323(13):1239–1242. DOI: 10.1001/jama.2020.2648

6. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020. DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.0994

7. Organización Mundial de la Salud. Infecciones por coronavirus [Internet]. 2020 [citado el 27 de marzo de 2020]. Disponible en: [http://www9.who.int/csr/disease/coronavirus\\_infections/es/](http://www9.who.int/csr/disease/coronavirus_infections/es/)

8. Johns Hopkins Coronavirus Resource Center. Coronavirus COVID-19 Global Cases by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins [Internet]. 2020 [citado el 28 de marzo de 2020]. Disponible en: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>

9. Pan American Health Association. Coronavirus Disease (COVID-19) [Internet]. 2020 [citado el 27 de marzo de 2020]. Disponible en: <https://www.paho.org/en/topics/coronavirus-infections/coronavirus-disease-covid-19>

10. Ministerio de Salud de la República de Panamá. Panamá confirma primer caso de COVID-19

[Internet]. 2020 [citado el 21 de abril de 2020]. Disponible en: <http://www.minsa.gob.pa/noticia/panama-confirma-primer-caso-de-covid-19>

11. Center for Disease Control and Prevention. Human Coronavirus Types [Internet]. 2020 [citado el 27 de marzo de 2020]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/types.html>

12. John Hopkins Center of Health Security. Coronaviruses: SARS, MERS, and 2019-nCoV [Internet]. 2020 [citado el 26 de marzo de 2020]. Disponible en: <http://www.centerforhealthsecurity.org/resources/fact-sheets/pdfs/coronaviruses.pdf>

13. Hui DS, I Azhar E, Madani TA, Ntoumi F, Kock R, Dar O, et al. The continuing 2019-nCoV epidemic threat of novel coronaviruses to global health — The latest 2019 novel coronavirus outbreak in Wuhan, China. *International Journal of Infectious Diseases*. 2020; 91:264–266. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.01.009

14. Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J Autoimmun*. 2020; 109. DOI: 10.1016/j.jaut.2020.102433

15. Lai CC, Shih TP, Ko WC, Tang HJ, Hsueh PR. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2020; 55(3). DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105924

16. Ma X, Ph D, Wang D, Ph D, Xu W, Wu G, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020; 382:727–733. DOI: 10.1056/NEJMoa2001017

17. Zhoua D, Zhang P, Baoa C, Zhanga Y, Zhu N. Emerging Understanding of Etiology and Epidemiology of the Novel Coronavirus (COVID-19) infection in Wuhan, China Daibing Zhou. Preprints. 2020. DOI: 10.20944/preprints202002.0283.v1

18. Rabi FA, Al Zoubi MS, Kasasbeh GA, Salameh DM, Al-Nasser AD. SARS-CoV-2 and Coronavirus Disease 2019: What We Know So Far. *Pathogens*. 2020; 9(3):231. DOI: 10.3390/pathogens9030231
19. Doremalen N, Morris D, Holbrook M, Gamble A, Williamson B. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med*. 2020; 382:1177–1179. DOI: 10.1056/NEJMc2001737
20. Liu Y, Gayle AA, Wilder-Smith A, Rocklöv J. The reproductive number of COVID-19 is higher compared to SARS coronavirus. *J Travel Med*. 2020; 27(2):1–4. DOI: 10.1093/jtm/taaa021
21. 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):1061–1069. DOI: 10.1001/jama.2020.1585
22. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Presumed Asymptomatic Carrier Transmission of COVID-19. *JAMA*. 2020; 323(14):1406–1407. DOI: 10.1001/jama.2020.2565
23. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020; 395(10229):1033–1034. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0
24. Cao X. COVID-19: immunopathology and its implications for therapy. *Nature Reviews Immunology*. 2020; 20:269–270. DOI: 10.1038/s41577-020-0308-3
25. Prompetchara E, Ketloy C, Palaga T. Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: Lessons learned from SARS and MERS epidemic. *Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology*. 2020; 38(1):1–9. DOI: 10.12932/AP-200220-0772
26. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med*. 2020. DOI: 10.1007/s00134-020-05991-x
27. Bertran Recasens B, Martinez-Llorens JM, Rodriguez-Sevilla JJ, Rubio MA. Lack of dyspnea in Covid-19 patients; another neurological conundrum? *Eur J Neurol*. 2020. DOI: 10.1111/ene.14265
28. Pan L, Mu M, Yang P, Sun Y, Wang R, Yan J, et al. Clinical Characteristics of COVID-19 Patients With Digestive Symptoms in Hubei, China. *Am J Gastroenterol*. 2020; 115(5):766–773. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000620
29. Donovan JO, Tanveer S, Jones N, Hopkins C, Senior BA, Wise SK, et al. What is the evidence for anosmia (loss of smell) as a clinical feature of COVID-19? [Internet]. Centre for Evidence-Based Medicine. 2020 [citado el 2 de abril de 2020]. Disponible en: <https://www.cebm.net/covid-19/what-is-the-evidence-for-anosmia-loss-of-smell-as-a-clinical-feature-of-covid-19/>
30. Toscano G, Palmerini F, Ravaglia S, Ruiz L. Guillain-Barré Syndrome Associated with SARS-CoV-2. *N Engl J Med*. 2020. DOI: 10.1056/NEJMc2009191
31. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt Re, Zinkernagel AS, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*. 2020; 395(10234):1417–1418. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30937-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5)
32. Guan W-J, Ni Z-Y, Hu Y, Liang W-H, Ou C-Q, He J-X, et al. SARS-CoV-2 Infection in Children To. *N Engl J Med*. 2020; 382:1663–1665. DOI: 10.1056/NEJMc2005073
33. Reyna R. Valoración por Imagen de la Neumonía por COVID-19: Conceptos Básicos. Sociedad Panameña de Radiología e Imagen. 2020.
34. Gattinoni L, Chiumello D, Caironi P, Busana M, Romitti F, Brazzi L, et al. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes? *Intensive Care Med*. 2020. DOI: 10.1007/s00134-020-06033-2

35. Tian S, Hu W, Niu L, Liu H, Xu H, Xiao S-Y. Pulmonary Pathology of Early-Phase 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) Pneumonia in Two Patients With Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2020. DOI: 10.1016/j.jtho.2020.02.010
36. Johns Hopkins Center of Health Security. Diagnostic Testing for 2019-nCoV [Internet]. 2020 [citado el 28 de marzo de 2020]. Disponible en: <http://www.centerforhealthsecurity.org/resources/COVID-19/200130-nCoV-diagnostics-factsheet.pdf>
37. Johns Hopkins Center of Health Security. Serology testing for COVID-19 [Internet]. 2020 [citado el 28 de marzo de 2020]. Disponible en: <http://www.centerforhealthsecurity.org/resources/COVID-19/200228-Serology-testing-COVID.pdf>
38. Centers for Disease Control and Prevention. Evaluating and Testing Persons for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) [Internet]. 2020 [citado el 29 de marzo de 2020]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-criteria.html>
39. Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G, et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA*. 2020. DOI: 10.1001/jama.2020.3786
40. SEIP, APNCT, ASPAMI, SPARA, SPMI, ASPAME, SPR, APAIC, APG, APMCTI, APN, SPNH, SPRI, APCO, SPP, SPO, SPOG, SPPNA, SPH, SPC, APGED, SPOCC, SPP. Guías Nacionales de Atención de Pacientes Adultos COVID-19. Panamá; 2 de abril 2020. Versión 3.0.
41. Centers for Disease Control and Prevention. Information for Clinicians on Therapeutic Options for COVID-19 Patients [Internet]. 2020 [citado el 26 de marzo de 2020]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/therapeutic-options.html>
42. Organización Mundial de la Salud. Global research on coronavirus disease (COVID-19) [Internet]. 2020 [citado el 29 de marzo de 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/global-research-on-novel-coronavirus-2019-ncov>
43. Gautret P, Lagier J-C, 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. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2020. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949
44. 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):1054–1062. DOI: 10.1016/s0140-6736(20)30566-3
45. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2001282
46. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020; 395(10229):1033–1034. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0
47. Xu X, Han M, Li T, Sun W, Wang D, Fu B, et al. Effective Treatment of Severe COVID-19 Patients with Tocilizumab. 2020. DOI: chinaXiv:202003.00026v1
48. Furuta, Y., Komeno, T., & Nakamuba T. Favipiravir (T-705), a broad spectrum inhibitor of viral RNA polymerase. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci*. 2017; 93(7):449–463. DOI: <https://doi.org/10.2183/pjab.93.027>
49. Aukrust P, Barratt-Due A, Kasine T, Nezvalova-Henriksen K, Dyrhol Riise AM, Trosleid M, et al. The Efficacy of Different Anti-viral Drugs in (Severe Acute Respiratory Syndrome-Corona Virus-2) SARS-CoV-2 [Internet]. NIH ClinicalTrials.gov. 2020 [citado el 2 de abril de 2020]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04304324>

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04321616?recrs=abdfm&cond=COVID-19&draw=10&rank=89>

50. Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, He T, et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.1017

51. Lippi G, Plebani M, Michael Henry B. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis. *Clin Chim Acta.* 2020; 506:145–148 DOI: 10.1016/j.cca.2020.03.022

52. Lai C-C, Wang C-Y, Wang Y-H, Hsueh S-C, Ko W-C, Hsueh P-R. Global epidemiology of coronavirus disease 2019 (COVID-19): disease incidence, daily cumulative index, mortality, and their association with country healthcare resources and economic status. *International Journal of Antimicrobial Agents.* 2020; 55(4). DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105946

53. Sun Q, Qiu H, Huang M, Yang Y. Lower mortality of COVID-19 by early recognition and intervention: experience from Jiangsu Province. *Ann Intensive Care.* 2020; 10. DOI: 10.1186/s13613-020-00650-2

54. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *Journal of thrombosis and haemostasis.* 2020; 18(5):1094–1099 DOI: 10.1111/JTH.14817

55. Cao Q, Chen YC, Chen CL, Chiu CH. SARS-CoV-2 infection in children: Transmission dynamics and clinical characteristics. *Journal of the Formosan Medical Association.* 2020; 119(3):670–673. DOI: 10.1016/j.jfma.2020.02.009

56. Organización Mundial de la Salud. Bacille Calmette-Guérin (BCG) vaccination and COVID-19 [Internet]. 2020 [citado el 2 de mayo de 2020]. Disponible en: [https://www.who.int/news-](https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/bacille-calmette-guérin-(bcg)-vaccination-and-covid-19)

[room/commentaries/detail/bacille-calmette-guérin-\(bcg\)-vaccination-and-covid-19](https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/bacille-calmette-guérin-(bcg)-vaccination-and-covid-19)

57. Ji Y, Ma Z, Peppelenbosch MP, Pan Q. Potential association between COVID-19 mortality and health-care resource availability. *Lancet Glob Heal.* 2020; 8(4). DOI: 10.1016/S2214-109X(20)30068-1

58. Cowling BJ, Aiello A. Public health measures to slow community spread of COVID-19. *J Infect Dis.* 2020. DOI: 10.1093/infdis/jiaa123

59. Kampf G, Todt D, Pfaender S, Steinmann E. Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agents. *The Journal of Hospital Infection.* 2020; 104(3):246–251. DOI: 10.1016/j.jhin.2020.01.022

60. Feng S, Shen C, Xia N, Song W, Fan M, Cowling BJ. Rational use of face masks in the COVID-19 pandemic. *Lancet Respiratory Medicine.* 2020. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30134-X

61. Center for Disease Control and Prevention. How to Protect Yourself and others [Internet]. 2020 [citado el 21 de abril de 2020]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/prevent-getting-sick/prevention.html>

62. Radonovich LJ, Simberkoff MS, Bessesen MT, Brown AC, Cummings DAT, Gaydos CA, et al. N95 respirators vs medical masks for preventing influenza among health care personnel: A randomized clinical trial. *JAMA.* 2019; 322(9):824–833. DOI: 10.1001/jama.2019.11645

63. Xiao J, Shiu EYC, Gao H, Wong JY, Fong MW, Ryu S, et al. Nonpharmaceutical Measures for Pandemic Influenza in Nonhealthcare Settings—Personal Protective and Environmental Measures. *Emerging Infectious Diseases.* 2020; 26(5). DOI: 10.3201/eid2605.190994

64. Ebrahim SH, Memish ZA. COVID-19 – the role of mass gatherings. *Travel Med Infect Dis.* 2020. DOI: 10.1016/j.tmaid.2020.101617

65. Wei C, Qing W, Yuanqiu L, Hailiang Y, Yinyin X, Muli Z, et al. Early containment strategies and core measures for prevention and control of novel coronavirus pneumonia in China. *Chinese J Prev Med.* 2020; 54(3):1–6. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253•9624.2020.03.003
66. Kissler S, Tedijanto C, Lipsitch M, Grad YH. Social distancing strategies for curbing the COVID-19 epidemic. 2020. DOI: 10.1101/2020.03.22.20041079
67. Peak CM, Kahn R, Grad YH, Childs LM, Li R, Lipsitch M, et al. Modeling the Comparative Impact of Individual Quarantine vs. Active Monitoring of Contacts for the Mitigation of COVID-19. 2020. DOI: 10.1101/2020.03.05.20031088
68. Organización Panamericana de la Salud. Inteligencia artificial, la herramienta de Panamá para contener el COVID-19 [Internet]. 2020 [citado el 2 de abril de 2020]. Disponible en: [https://www.paho.org/pan/index.php?option=com\\_content&view=article&id=1355:inteligencia-artificial-la-herramienta-de-panama-para-contener-el-covid-19&Itemid=442](https://www.paho.org/pan/index.php?option=com_content&view=article&id=1355:inteligencia-artificial-la-herramienta-de-panama-para-contener-el-covid-19&Itemid=442)
69. Ministerio de Salud de la República de Panamá. Los seis anillos del “Plan Protégete Panamá” [Internet]. 2020 [citado el 2 de abril de 2020]. Disponible en: <http://www.minsa.gob.pa/noticia/los-seis-anillos-del-plan-protegete-panama>
70. Peyronnet V, Sibiude J, Deruelle P, Huissoud C, Lescure X, Lucet J-C, et al. SARS-CoV-2 infection during pregnancy. Information and proposal of management care. *CNGOF. Gynecol Obstet Fertil Senol.* 2020; 48(5):436–443. DOI: 10.1016/j.gofs.2020.03.014
71. Dashraath P, Jing Lin Jeslyn W, Mei Xian Karen L, Li Min L, Sarah L, Biswas A, et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic and Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2020. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.03.021
72. Chen H, Guo J, Wang C, Luo F, Yu X, Zhang W, et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *Lancet.* 2020; 395(10226):809–815. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30360-3
73. Zhu H, Wang L, Fang C, Peng S, Zhang L, Chang G, et al. Clinical analysis of 10 neonates born to mothers with 2019-nCoV pneumonia. *Translational Pediatrics.* 2020; 9(1). DOI: 10.21037/tp.2020.02.06
74. Chen D, Yang H, Cao Y, Cheng W, Duan T, Fan C, et al. Expert consensus for managing pregnant women and neonates born to mothers with suspected or confirmed novel coronavirus (COVID-19) infection. *Int J Gynaecol Obstet.* 2020; 149(2):130-136. DOI: 10.1002/ijgo.13146
75. Chan JFW, Yuan S, Kok KH, To KKW, 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; 395(10223):514–523. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30154-9
76. Zheng F, Liao C, Fan Q, Chen H, Zhao X, Xie Z, et al. Clinical Characteristics of Children with Coronavirus Disease 2019 in Hubei, China. *Curr Med Sci.* 2020; 40(2):275–280. DOI: 10.1007/s11596-020-2172-6
77. Ludvigsson JF. Systematic review of COVID-19 in children show milder cases and a better prognosis than adults. *Acta Paediatrica.* 2020. DOI: 10.1111/apa.15270
78. 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; 323(13):1313–1314. DOI: 10.1001/jama.2020.2131
79. Fukuda K, World Health Organization Global Influenza Programme. Pandemic influenza preparedness and response: a WHO guidance document. [Internet]. 2009 [citado el 30 de marzo de 2020]. Disponible en:

[https://www.who.int/influenza/resources/pip\\_framework/es/](https://www.who.int/influenza/resources/pip_framework/es/)

80. Magal P, Webb G. Predicting the number of reported and unreported cases for the COVID-19 epidemic in South Korea, Italy, France and Germany. 2020. DOI: 10.1101/2020.03.21.20040154

81. Roques L, Klein E, Papaïx JP, Soubeyrand S. Mechanistic-statistical SIR modelling for early estimation of the actual number of cases and mortality rate from COVID-19. 2020. DOI: 10.1101/2020.03.22.20040915

82. Kraemer MUG, Yang C-H, Gutierrez B, Wu C-H, Klein B, Pigott DM, et al. The effect of human mobility and control measures on the COVID-19 epidemic in China. *Science*. 2020; 368(6490):493–497. DOI: 10.1126/science.abb4218

83. Kissler SM, Tedijanto C, Goldstein E, Grad YH, Lipsitch M. Projecting the transmission dynamics of SARS-CoV-2 through the postpandemic period. *Science*. 2020. DOI: 10.1126/science.abb5793