

# Manifestaciones clínicas Covid-19

Andrea Bretón I., Rocío Tordecilla F.

*Sección de Inmunología, Alergias y VIH, Departamento de Medicina, HCUCH*

**SUMMARY** *The current SARS-CoV-2 pandemic originated in China in late 2019, when an outbreak of pneumonia cases of unknown cause raised suspicions of an emerging infectious agent. More than 1 year after the identification of this new coronavirus, it has already caused more than 100 million cases worldwide. Coronavirus Disease 2019 (Covid-19), as defined by the WHO in February 2020, has a diverse clinical presentation from asymptomatic individuals to multi-organ failure and death. In this review, we will describe the main clinical manifestations of Covid-19 in adults.*

## INTRODUCCIÓN

La pandemia actual se inició en la ciudad de Wuhan, China, en diciembre del 2019, cuando un grupo de individuos con neumonía de causa desconocida fue reconocido como un brote relacionado al mercado de comida de Huanan por los médicos de esta ciudad. Dada la presentación inicial respiratoria similar al coronavirus SARS previo, se sospechó la existencia de un agente infeccioso causal emergente. El día 7 de enero del 2020 las autoridades de salud chinas confirmaron que este brote estaba asociado al nuevo coronavirus SARS-CoV-2 o 2019-nCoV llamado inicialmente<sup>(1)</sup>.

De acuerdo a la Organización Mundial de la Salud (OMS), al 15 de febrero del 2021 ha causado más de 100 millones de casos a nivel mundial, ocasionado

más de 2 millones de muertes. En Chile ya se han confirmado 776.209 casos y 19.541 muertes<sup>(2)</sup>. La enfermedad por coronavirus 2019 (Covid-19), así definida por la OMS en febrero 2020, tiene una presentación clínica diversa desde individuos asintomáticos hasta falla multiorgánica y muerte. En esta revisión describiremos las principales manifestaciones clínicas de Covid-19 en adultos.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS EN ADULTOS

Las manifestaciones clínicas por Covid-19 presentan un amplio rango de gravedad, incluyendo desde portación asintomática hasta enfermedad severa con falla respiratoria aguda, coagulación intravascular diseminada (CID), sepsis y falla multiorgánica (FMO). Los síntomas más comunes son fiebre, tos seca y dificultad respiratoria<sup>(3)</sup>.

Los portadores asintomáticos pueden corresponder a sujetos infectados verdaderamente asintomáticos (que nunca desarrollan síntomas), individuos con síntomas leves o aquéllos que al momento de la transmisión son asintomáticos, pero que posteriormente desarrollan síntomas. Una revisión sistemática donde testearon con RT-PCR a 21.708 sujetos en riesgo de contraer la infección por SARS-CoV-2, mostró una proporción de asintomáticos que fluctuó entre 4-41%<sup>(4)</sup>. En este estudio, la transmisión viral de los sujetos asintomáticos fue de 0-2%, mientras que en los sintomáticos fluctuó entre 0.8-15.4% con un RR de 0.58.

En un reporte del Centro de Control de Enfermedad y Prevención chino (CDC), que incluyó 44.672 casos infectados confirmados, la severidad estimada fue de 81% de casos leves (neumonía leve o ausente); 14% de enfermedad severa definida como disnea, hipoxia o >50% de compromiso pulmonar en imágenes a las 24-48 hrs y un 5% enfermedad crítica definida como falla respiratoria, *shock* o disfunción multiorgánica. El promedio desde el inicio de los síntomas hasta el ingreso hospitalario fue de 7 días (rango de 3-9). La edad media de hospitalización varía entre 47-73 años, con predominio masculino del 60%. La mortalidad global fue de 2.3%, con una tasa de fatalidad mayor a edades más avanzadas: 8% entre 70-79 años y 14.8% sobre 80 años<sup>(5)</sup>. La mortalidad hospitalaria por Covid-19 se ha reportado entre un 15-20%, alcanzando hasta el 40% en aquellos pacientes que requieren cuidados intensivos<sup>(3)</sup>. La tasa de fatalidad por Covid-19 es calculada sobre población con infección por SARS-CoV-2 confirmada; sin embargo, la tasa de fatalidad global sobre todos los individuos infectados es desconocida, dada por la proporción de pacientes asintomáticos que no son pesquisados. Se estima que la tasa de letalidad global estaría entre 0.5 a 1%<sup>(6)</sup>.

## PERIODO DE INCUBACIÓN Y TRANSMISIÓN VIRAL

El promedio de tiempo entre la exposición y el inicio de los síntomas estimado es de 5.1 días (IC 95% 4.5-5.8). El 97.5% de los individuos que presentan síntomas lo hacen dentro de los primeros 11.5 días (IC 8.2-15.6), mientras que menos del 2.5% de los sujetos infectados manifiestan síntomas en 2.2 días<sup>(7,8)</sup>.

Por otro lado, la transmisión viral es posible hasta aproximadamente los ocho días posteriores a la aparición de los síntomas. Los pacientes pueden continuar evidenciando presencia de ácidos nucleicos virales en muestras respiratorias por varias semanas tras la remisión sintomática; sin embargo, no se ha detectado virus viable posterior a los 8 días de enfermedad, lo cual sugeriría que la positividad en los test PCR no se correlacionaría con la transmisión clínica<sup>(8)</sup>.

## FACTORES DE RIESGO Y SEVERIDAD

De acuerdo a la patogenia de la enfermedad por SARS-CoV-2, la severidad del Covid-19 no se debería sólo a la infección y replicación viral, sino también a la respuesta del hospedero<sup>(9)</sup>. Se han descrito numerosos factores de riesgo, tanto para enfermar, cursar con cuadro más severo y para mortalidad. La mayoría de estos datos son obtenidos de estudios observacionales.

**Para enfermar:** La infección por SARS-CoV-2 en edades pediátricas tendría un curso más benigno que en edades adultas. Sólo un 2-5% de los individuos con Covid-19 confirmado por laboratorio son menores de 18 años, con una presentación habitualmente leve y menos del 7% de los niños hospitalizados por Covid-19 desarrollan enfermedad severa, requiriendo ventilación mecánica<sup>(10)</sup>.

Se presume que los trabajadores de salud (TDS) constituyen un grupo de riesgo de enfermar dado la exposición laboral; sin embargo, el manejo adecuado de los elementos de protección personal y medidas de higiene debieran disminuir esta posibilidad. Un estudio de cohorte, con 546 TDS y 283 no TDS sin infección por SARS-CoV-2 previa, fueron reclutados y testeados al inicio del estudio para búsqueda de RNA viral en muestras de orofaringe. Un 5% resultó positivo, con una prevalencia de 7.3% en TDS v/s un 0.4% en no TDS, representando un 7% mayor riesgo absoluto en TDS<sup>(11)</sup>. Por otro lado, un estudio en Indiana multicéntrico evidenció un 2.9% de seroprevalencia en 734 voluntarios TDS (excluyendo sujetos con antecedente de Covid-19 confirmado previo), similar a la seroprevalencia del mismo estado de un 2.8% (testeo a 4.000 voluntarios seleccionados al azar). En los TDS con alto riesgo de exposición, la seroprevalencia fue de 1.3% y en los de bajo riesgo, de 2%. En este trabajo no hubo diferencias en la seroprevalencia en TDS v/s población general ni tampoco entre distintos grados de exposición en los TDS<sup>(12)</sup>. A la fecha aún no existen trabajos publicados que evidencien la realidad chilena en este grupo de riesgo.

**Para severidad:** Los factores de riesgo más reportados para severidad son edad avanzada y presencia de comorbilidades. Las comorbilidades más frecuentes en este grupo de pacientes hospitalizados son: hipertensión arterial (HTA) entre 48-57%, diabetes (DM) en 17-34%, enfermedad cardiovascular (ECV) 21-28%, enfermedad pulmonar crónica (EPC) en 4-10%, enfermedad renal crónica (ERC) 3-13% y enfermedad hepática crónica en menos del 5% de los pacientes<sup>(3)</sup>. La obesidad, el tabaquismo y el cáncer, particularmente patología maligna hematológica, cáncer pulmonar y enfermedad metastásica, también se han reportado

como factores de riesgo tanto para severidad como mortalidad.

El género masculino también ha sido descrito como factor de riesgo de severidad y mortalidad en cohortes de China, EEUU e Italia<sup>(6)</sup>.

Se han asociado hallazgos de laboratorio con peor pronóstico en Covid-19, entre ellos linfopenia, trombocitopenia, elevación de enzimas hepáticas, LDH elevada, aumento de marcadores inflamatorios (PCR, ferritina), elevación del Dímero-D >1mcg/ml, elevación del tiempo de protrombina, aumento de troponina, elevación de creatinina y la injuria renal aguda. La detección de RNA viral en sangre se ha asociado a enfermedad severa con daño de órganos (pulmonar, cardíaco, renal), coagulopatía y mortalidad<sup>(13)</sup>.

En embarazadas el curso de la enfermedad puede ser más severo comparado con no embarazadas de la misma edad, requiriendo admisión a UCI con un OR de 1.62 y necesidad de ventilación mecánica invasiva con OR 1.88. Los factores asociados a Covid-19 severo en el embarazo fueron: edad materna más avanzada, mayor IMC, HTA y diabetes preexistente<sup>(14)</sup>.

**Para mortalidad:** La edad avanzada y la presencia de comorbilidades han sido asociadas a mayor mortalidad en distintos estudios. La mortalidad hospitalaria es menor en pacientes jóvenes, siendo menos de un 5% en menores de 40 años, aumentando con la edad hasta 35% entre 70-79 años y más del 60% entre 80-89 años<sup>(3)</sup>. En el análisis de 300.000 casos Covid-19 confirmados en EE.UU, la mortalidad fue 12 veces mayor entre pacientes que presentaban comorbilidades en comparación a aquellos sin ninguna<sup>(15)</sup>. También se ha descrito diferencia entre géneros en cuanto a la tasa de mortalidad por Covid-19 siendo 2.8% en hombres y 1.7% en mujeres<sup>(9)</sup>.

**Tabla 1. Categorización de gravedad**

Categorización	Características clínicas
<b>Asintomática o presintomática</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Test para detección de SARS-CoV-2 positivo</li> <li>• Sin síntomas</li> </ul>
<b>Enfermedad leve</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fiebre, tos, odinofagia, cefalea, etc.</li> <li>• Excepto dificultad respiratoria, disnea o imagen de tórax anormal</li> </ul>
<b>Enfermedad moderada</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Enfermedad respiratoria baja clínica o por imágenes</li> <li>• Asociado a Sat O2 ambiental &gt; a 93%</li> </ul>
<b>Enfermedad severa</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• FR &gt;30 min, Sat O2 ≤93 % ambiental</li> <li>• PaO2/FiO2 &lt;300 o infiltrados pulmonares &gt;50%</li> </ul>
<b>Enfermedad crítica</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Falla respiratoria shock séptico y/o disfunción multiorgánica</li> </ul>

### CLASIFICACIÓN DE SEVERIDAD

La clasificación del Instituto Nacional de Salud de EE.UU (NIH por sus siglas en inglés) categoriza la severidad de Covid-19 desde asintomático hasta enfermedad crítica. Ver Tabla 1<sup>(16)</sup>:

### SINTOMATOLOGÍA

En un estudio descriptivo norteamericano<sup>(15)</sup> sobre las características demográficas y síntomas de 1.320.488 casos Covid-19 confirmados, reportó un 14% de hospitalización y 2% de admisión a UCI. Los síntomas reportados fueron 43% de fiebre (>38°), 50% tos, 28.5% disnea, 36% mialgias, 34% cefalea, odinofagia en 20%, diarrea 19%, náusea/vómitos 12%, ageusia y anosmia 8%, dolor abdominal y rinorrea en menos del 10% cada uno.

En otro reporte, los síntomas más comunes en pacientes hospitalizados fueron fiebre (sobre 90%), tos seca (60-86%), dificultad respiratoria (53-80%), fatiga (38%), náuseas y/o vómitos o diarrea (15-39%) y mialgias (15-44%). También se han reportado síntomas respiratorios altos. Disfunciones olfatorias y/o gustatorias se han descrito hasta en 64-80% de los pacientes<sup>(3)</sup>. La anosmia ha sido reportada como síntoma aislado en 17% de pacientes Covid-19, por lo que se debe considerar

este síntoma como sugerente de infección aún en ausencia de los síntomas gripales<sup>(17)</sup>.

### COMPLICACIONES

Disfunciones de múltiples órganos han sido descritas en Covid-19, incluidas: respiratoria, cardíaca, nerviosa, hepática, renal y sistema de la coagulación. Pacientes con síntomas iniciales leves pueden progresar hacia manifestaciones más severas y complicaciones. A continuación, revisaremos algunas de las manifestaciones y compromiso por sistemas clínicamente más relevantes de Covid-19.

#### Respiratorias

La infección por SARS-CoV-2 en humanos se presenta con un amplio espectro de síndromes respiratorios, desde síntomas respiratorios bajos y/o altos leves hasta neumonía severa fatal. La manifestación severa más frecuente en Covid-19 es la neumonía, presentando fiebre, tos, disnea e infiltrados bilaterales en el TAC de tórax<sup>(18)</sup>. El desarrollo de disnea una semana posterior al inicio de síntomas es muy sugerente de neumonía por Covid-19. La neumonía grave en estos pacientes se presenta clínicamente con dificultad respiratoria e hipoxia progresiva, requiriendo frecuentemente hospitalización para soporte respiratorio. En TAC

de tórax se pueden observar opacidades en vidrio esmerilado periféricas sugerentes de síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA)<sup>(19)</sup>.

El SDRA es la complicación más frecuente en pacientes con enfermedad por Covid-19 severa y la falla respiratoria progresiva es la primera causa de muerte por Covid-19. Histológicamente las fases tempranas de este síndrome se caracterizan por daño alveolar difuso con edema, hemorragia y depósitos de fibrina intraalveolares, siendo hallazgos inespecíficos que pueden encontrarse, tanto en causas infecciosas como no infecciosas. Los fenómenos distintivos de Covid-19 corresponden a cambios vasculares asociados a la enfermedad<sup>(19)</sup>. Las autopsias pulmonares de pacientes fallecidos por esta enfermedad han sido comparadas con autopsias de pacientes fallecidos por SDRA secundario a influenza A (H1N1) y con controles sin infección. Se observó que en los pacientes fallecidos por SDRA secundario a Covid-19 o influenza, el patrón histológico en pulmón periférico fue daño alveolar difuso con infiltración de linfocitos T perivasculares. Además, los pulmones de los pacientes Covid-19 mostraron elementos vasculares distintivos tales como injuria endotelial severa asociado a presencia viral intracelular y disrupción de membranas celulares. Los vasos pulmonares en Covid-19 mostraron trombosis y microangiopatía extensa, siendo los microtrombos de capilar alveolar 9 veces más prevalentes respecto a pacientes con influenza ( $p < 0.001$ ). Por otro lado, la angiogénesis fue 2.7 veces mayor en Covid-19 versus influenza ( $p < 0.001$ ), por lo que los autores de este trabajo concluyen que la angiogénesis vascular es una característica distintiva de Covid-19<sup>(19)</sup>.

### **Endotelio, coagulopatía y tromboembolismo**

Eventos tromboembólicos, tanto venosos como arteriales, ocurren entre un 10-25% de los pacientes hospitalizados por Covid-19, porcentaje que

incrementa en pacientes en UCI hasta 31-59%. Se han descrito este tipo de complicaciones incluso en pacientes menores de 50 años sin factores de riesgo previos<sup>(6)</sup>.

La CID ocurre en formas de COVID severo donde clínicamente se observa elevación del dímero-D, así como lesiones cutáneas en extremidades sugerentes de microangiopatía trombótica<sup>(19)</sup>. La CID ocurre en un 71% de los pacientes Covid-19 fallecidos, en comparación con 0.6% de los sobrevivientes. A diferencia de la CID secundaria a infecciones bacterianas, en Covid-19 ocurren habitualmente cambios mínimos en el recuento plaquetario, niveles de antitrombina, tiempo de protrombina y tiempo de tromboplastina parcial activado<sup>(20,21)</sup>.

### **Cardiovasculares**

Se han reportado complicaciones diversas como miocarditis, cardiomiopatía, arritmias ventriculares, inestabilidad hemodinámica<sup>(3)</sup>. Injuria miocárdica aguda y arritmias clínicamente significativas han sido reportadas en 10% de los pacientes hospitalizados por Covid-19<sup>(22)</sup>. En pacientes con injuria miocárdica (IM) por Covid-19 con coronariopatía se ha observado una elevación del dímero-D mayor a 2 veces el nivel de pacientes con IM no coronaria<sup>(23)</sup>.

### **Gastrointestinales**

Actualmente se sabe que el receptor celular ACE2 se encuentra altamente expresado en los enterocitos del intestino delgado, por lo cual el SARS-CoV-2 puede infectar estas células e invadir el sistema digestivo. La RS de R. Mao<sup>(24)</sup> con 6.686 pacientes reportó una prevalencia de síntomas GI al momento del diagnóstico de Covid-19 de 15%, siendo los más importantes la pérdida de apetito (21%), diarrea (9%), náuseas o vómitos (7%)

y dolor abdominal (3%). La anormalidad en las pruebas de función hepática fue de 19%, aumento de ALT 18%, AST 21%, bilirrubina total 6%, disminución de albúmina 6%. Un subanálisis en grupo de pacientes con Covid-19 severo mostró mayor prevalencia de síntomas GI con un OR de 1.6 (95% IC 1.09-2.36), específicamente dolor abdominal (OR 7.10) y compromiso hepático con OR de 2.2 (95%IC 1.6-3.02) en comparación al grupo no severo. La proporción de pacientes con curso clínico severo o crítico de COVID-19 fue mucho mayor en los pacientes con manifestaciones GI comparado con aquéllos sin síntomas GI (OR 3.97), pero sin diferencias estadísticamente significativas en cuanto a estadía hospitalaria ni mortalidad. Los pacientes con compromiso GI tuvieron prevalencia de complicaciones más alta (OR 2.51). La detección de RNA viral en deposiciones fue de 54%, persistiendo por 47 días tras el inicio de los síntomas.

### Neurológicas

Numerosas manifestaciones neurológicas han sido descritas en Covid-19, involucrando tanto el sistema nervioso central (SNC) como periférico (SNP), con un amplio rango de severidad. Esta presentación puede deberse a efectos virales sobre el sistema nervioso, fenómenos parainfecciosos, enfermedades inmunomediadas o complicaciones por los efectos sistémicos de la patología por Covid-19<sup>(25)</sup>.

Los pacientes hospitalizados por Covid-19 presentan manifestaciones neurológicas en un 30%, alcanzando un 45% en aquéllos con enfermedad respiratoria severa y 85%, en SDRA. En Covid-19 leve, los síntomas neurológicos más comunes incluyen mareos, cefalea, anosmia y ageusia. Las complicaciones neurológicas severas han sido reportadas en casos de Covid-19 leve; sin embargo, habitualmente ocurren en enfermos críticos y se han asociado a elevada mortalidad<sup>(22)</sup>.

La encefalopatía definida como alteraciones en el estado mental (confusión, desorientación, agitación, somnolencia) por Covid-19 es poco frecuente (<5%), pero afecta a la mayoría de los pacientes con SDRA. Generalmente es debida a factores relacionados a enfermedad crítica como hipoxia, hipotensión, falla renal, uso de sedantes. Se han reportado casos de encefalitis manifestada por alteraciones del estado mental, fiebre, convulsiones, presencia de leucocitos en líquido céfalo raquídeo (LCR) y anormalidades en neuroimágenes compatibles. En dos de los casos se identificó RNA de SARS-CoV-2 en LCR, pero en bajas cantidades. En otro caso, se diagnosticó encefalitis del lóbulo temporal por biopsia, pero no se encontró presencia viral ni tampoco en LCR. El ACV se ha reportado en el 1-3% de los hospitalizados por Covid-19, alcanzando un 6% en pacientes críticos. El compromiso cardíaco en la infección por SARS-CoV-2, especialmente arritmias como fibrilación auricular e infarto al miocardio, podrían generar embolismo cardíaco e infarto cerebral. Por otro lado, la bacteremia en pacientes graves incrementa el riesgo de infarto cerebral en casi 20 veces.

Las manifestaciones neurológicas inmunomediadas ocurren típicamente posterior a la fase aguda de la infección por SARS-CoV-2, tal como ocurre en otras infecciones virales (influenza). Se han reportado casos de encefalomielitis aguda diseminada y encefalopatía hemorrágica necrotizante aguda. Varios casos de síndrome Guillain Barré han sido reportados. En ninguno de estos casos en las muestras de LCF se detectó SARS-CoV-2<sup>(22)</sup>.

### Cutáneas

Las manifestaciones dermatológicas asociadas a infección por SARS CoV-2 son frecuentes, alcanzando hasta un 20,4% del total de casos en estudios multinacionales y se presentan con un amplio espectro de presentaciones clínicas cutáneas. Las

patrones más frecuentemente descritos son *rash* maculopapular (22%), lesiones acrales tipo sabañón (18%), lesiones urticariformes (16%), eritema (13%), erupción vesicular (11%), erupción papuloescamosa (9,9%) y púrpura retiforme (6,4%), entre otros<sup>(26)</sup>.

Estas manifestaciones cutáneas asociadas a Covid-19 pueden ocurrir antes, durante o después de otros síntomas de la enfermedad, o bien, ser la única manifestación de ésta. De esta forma los que más frecuentemente se presentan de forma simultánea a otros síntomas son los *rash* maculopapulares (58,8%), urticariales (59%) y vasculares (62%). En contraste, otras manifestaciones como las lesiones acrales (55%) y los *rash* inespecíficos (71,4%) o vesiculares (61,9%) se presentaron principalmente posterior a la aparición de otros síntomas<sup>(27)</sup>. Finalmente resulta de interés que un 29% de los pacientes con SARS-CoV-2 asociados a *rash* presentan además enantema (papular, petequial y/o papulopetequial), lo cual puede dar ayuda en el diagnóstico diferencial con reacciones adversas farmacológicas<sup>(28)</sup>.

## LABORATORIO

Los hallazgos de laboratorio en Covid-19 han sido descritos en distintas series. Una revisión sistemática que incluyó 2.874 pacientes principalmente de China (88% de ellos hospitalizados), reportó los distintos hallazgos: elevación de proteína C reactiva (PCR) en más del 60% de los pacientes, lactato deshidrogenasa (LDH) aumentada en 50-60%, GPT elevada en 25%, GOT en 33% e hipoalbuminemia en 75%. De las alteraciones hematológicas la más común es la linfopenia (recuento absoluto de linfocitos menor a  $1.000 \times 10^9/L$ ) presente en 83% de los pacientes hospitalizados y trombocitopenia leve en un 30%. Además se ha visto elevación del dímero D en 43-60%<sup>(3)</sup>.

Alteraciones más pronunciadas en laboratorio se han asociado a infección más severa, siendo la elevación del dímero D y la linfopenia más severa los hallazgos con mejor asociación pronóstica con enfermedad crítica o mortalidad<sup>(3,29)</sup>. La linfopenia profunda se observa en la gran mayoría de los pacientes con Covid-19 severo y se correlaciona con infecciones secundarias y mortalidad. Infecciones intrahospitalarias secundarias se presentan en hasta el 50% de los hospitalizados por Covid-19<sup>(30)</sup>.

El trabajo de Tao Liu *et al*<sup>(31)</sup> estudió marcadores de enfermedad severa en Covid-19 en 69 pacientes con edad promedio de 56 años, 52% mujeres y 48% hombres. Observó linfopenia, elevación de LDH, PCR, ferritina y dímero-D en la mayoría de los pacientes con COVID severo. Los niveles de IL-6 basales elevados se asociaron a severidad en esta enfermedad. Un aumento significativo de IL-6 basal se correlacionó positivamente con la temperatura corporal máxima durante la hospitalización, con niveles basales elevados de otros biomarcadores como PCR, LDH, ferritina y dímero-D y con hallazgos imagenológicos en el TAC de tórax. Durante la recuperación, se observó un descenso significativo de IL-6 y mejoría en TAC, por lo que los autores concluyen que se podría utilizar los niveles de IL-6 como biomarcador para monitorizar la evolución en Covid-19 severo.

## MANIFESTACIONES POST ENFERMEDAD AGUDA POR COVID-19

En los pacientes con Covid-19, el tiempo de recuperación es variable, dependiendo de varios factores como la edad, comorbilidades preexistentes y la severidad de la infección, siendo aproximadamente 2 semanas para enfermos por Covid-19 con manifestaciones leves y, entre 3-6 semanas para manifestaciones severas<sup>(6)</sup>. En pacientes ambulatorios

con Covid-19 confirmado, los síntomas persistentes más allá de 14-21 días fueron tos (43%) y fatiga (35%). La resolución de síntomas individuales desde el momento del diagnóstico fluctúa entre 4-8 días, siendo el intervalo más prolongado para la anosmia y ageusia en 8 días<sup>(32)</sup>.

El consenso de Stanford para rehabilitación post Covid-19 señala que las consecuencias a largo plazo de esta enfermedad aún son desconocidas, pero según lo que se sabe por infecciones severas como SARS y MERS, dejarían problemas de salud persistentes por al menos un año tras la recuperación aguda<sup>(33)</sup>.

## REFERENCIAS

1. Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, Lofy KH, Wiesman J, Bruce H *et al.* First case of 2019 novel coronavirus in the United States. *N Engl J Med* 2020;382:929–36.
2. World Health Organization. WHO Coronavirus Disease (Covid-19) Dashboard [Internet]. 2020. Disponible en: <https://covid19.who.int/>
3. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of coronavirus disease 2019 (Covid-19): A review. *JAMA* 2020;324:782–93.
4. Byambasuren O, Cardona M, Bell K, Clark J, McLaws M-L, Glasziou P. Estimating the extent of true asymptomatic Covid-19 and its potential for community transmission: systematic review and meta-analysis. *SSRN Electron J* 2020;1–14.
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 72314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA - J Am Med Assoc* 2020;323:1239-42.
6. McIntosh K, Hirsch MS, Bloom A. Coronavirus disease 2019 (Covid-19): Clinical features. In: UpToDate.
7. 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* [Internet] 2020;172:577–82.
8. Pascarella G, Strumia A, Piliengo C, Bruno F, Del Buono R, Costa F *et al.* Covid-19 diagnosis and management: a comprehensive review. *J Intern Med* 2020;288:192–206.
9. Tay MZ, Poh CM, Rénia L, MacAry PA, Ng LFP. The trinity of Covid-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol* 2020;20:363–74.
10. Ludvigsson JF. Systematic review of Covid-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. *Acta Paediatr Int J Paediatr* 2020;109:1088–95.
11. Barrett ES, Horton DB, Roy J, Gennaro ML, Brooks A, Tischfield J *et al.* Prevalence of SARS-CoV-2 infection in previously undiagnosed health care workers in New Jersey, at the onset of the U.S. Covid-19 pandemic. *BMC Infect Dis* 2020;20:1–10.
12. Hunter BR, Dbeibo L, Weaver C, Beeler C, Saysana M, Zimmerman M *et al.* Seroprevalence of SARS-CoV-2 Antibodies among healthcare workers with differing levels of Covid-19 patient exposure. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2020;2:1441–2.

13. Xu D, Zhou F, Sun W, Chen L, Lan L, Li H *et al.* Relationship between serum severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 nucleic acid and organ damage in coronavirus 2019 patients: a cohort study. *Clin Infect Dis* [Internet] 2020 Jul 28.
14. Allotey J, Stallings E, Bonet M, Yap M, Chatterjee S, Kew T *et al.* Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: Living systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2020;370.
15. Stokes EK, Zambrano LD, Anderson KN, Marder EP, Raz KM, El Burai Felix S *et al.* Coronavirus disease 2019 case surveillance – United States, January 22–May 30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69:759–65.
16. Clinical Presentation of People with SARS-CoV-2 Infection. NIH Covid-19 Treatment Guidelines [Internet]. Disponible en: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/overview/clinical-presentation/>
17. Hopkins C, Surda P, Kumar N. Presentation of new onset anosmia during the Covid-19 pandemic. *Rhinology* 2020;58:295–8.
18. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J *et al.* Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* [Internet] 2020;382:1708–20.
19. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, *et al.* Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med* [Internet] 2020;383:120–8.
20. Iba T, Levy JH, Levi M, Connors JM, Thachil J. Coagulopathy of coronavirus disease 2019. *Crit Care Med* 2020;48:1358–64.
21. Iba T, Levy JH, Levi M, Thachil J. Coagulopathy in Covid-19. *J Thromb Haemost* 2020;18:2103–9.
22. Iadecola C, Anrather J, Kamel H. Effects of Covid-19 on the nervous system. *Cell* 2020;183:16-27.e1.
23. Abobaker A, Raba AA, Alzwi A. Extrapulmonary and atypical clinical presentations of COVID - 19. 2020;(April):2458–64.
24. Mao R, Qiu Y, He JS, Tan JY, Li XH, Liang J *et al.* Manifestations and prognosis of gastrointestinal and liver involvement in patients with Covid-19: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* [Internet] 2020;5:667–78.
25. Ellul MA, Benjamin L, Singh B, Lant S, Michael BD, Easton A *et al.* Neurological associations of Covid-19. *Lancet Neurol* 2020;19:767–83.
26. Freeman EE, McMahan DE, Lipoff JB, Rosenbach M, Kovarik C, Desai SR *et al.* The spectrum of Covid-19-associated dermatologic manifestations: An international registry of 716 patients from 31 countries. *J Am Acad Dermatol* [Internet] 2020;83:1118—29.
27. Daneshgaran G, Dubin DP, Gould DJ. Cutaneous manifestations of Covid-19: an evidence-based review. *Am J Clin Dermatol* [Internet] 2020;21:627–39.
28. Jimenez-Cauhe J, Ortega-Quijano D, de Perosanz-Lobo D, Burgos-Blasco P, Vañó-Galván S, Fernandez-Guarino M *et al.* Enanthem in patients with Covid-19 and skin rash. *JAMA Dermatology* [Internet] 2020;156:1134–6.
29. 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 Intern Med* 2020;180:934–43.

30. Remy KE, Brakenridge SC, Francois B, Daix T, Deutschman CS, Monneret G *et al.* Immunotherapies for Covid-19: lessons learned from sepsis. *Lancet Respir Med* 2020;8:946–9.
31. Liu T, Zhang J, Yang Y, Ma H, Li Z, Zhang J *et al.* The role of interleukin-6 in monitoring severe case of coronavirus disease 2019. *EMBO Mol Med* 2020;1–12.
32. Tenforde MW, Kim SS, Lindsell CJ, Billig Rose E, Shapiro NI, Files DC *et al.* Symptom Duration and risk factors for delayed return to usual health among outpatients with Covid-19 in a Multistate Health Care Systems Network – United States, March–June 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69:993–8.
33. Barker-Davies RM, O’Sullivan O, Senaratne KPP, Baker P, Cranley M, Dharm-Datta S *et al.* The Stanford Hall consensus statement for post-Covid-19 rehabilitation. *Br J Sports Med* 2020;54:949–59.

#### **CORRESPONDENCIA**



Dra. Andrea Bretón Iribarne  
Sección de Inmunología, Alergias y VIH  
Departamento de Medicina  
Hospital Clínico Universidad de Chile  
Dr. Carlos Lorca Tobar 999  
Independencia, Santiago  
E-mail: andreabretoni@gmail.com  
Fono: 562 2978 8567