



ARTÍCULO ESPECIAL

Epidemiología y características de la infección por SARS-CoV-2

María Labori Trias*

Servicio de Cuidados Paliativos, Institut Català d'Oncologia. L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

Recibido el 26 de junio de 2020

Aceptado el 30 de agosto de 2020

PALABRAS CLAVE

COVID-19, SARS-CoV-2, epidemiología, características clínicas, tratamiento, cuidados paliativos.

Resumen

La pandemia causada por el nuevo coronavirus *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* (SARS-CoV-2) y la enfermedad que produce (COVID-19) ha generado un gran impacto socio-sanitario a nivel mundial y representa un reto para la salud pública. Los primeros casos fueron detectados en diciembre del 2019 y a día de hoy el número de casos confirmados y de fallecidos continúa aumentando.

La transmisión del SARS-CoV-2 entre humanos es principalmente por gotas respiratorias, y el grado de contagiosidad de la enfermedad es notable, por lo que ha sido necesario adoptar unas medidas de aislamiento estrictas. La COVID-19 produce en la mayoría de los casos un cuadro leve-moderado, pero puede llegar a ocasionar un cuadro clínico muy grave, principalmente marcado por la aparición de distrés respiratorio. Los mecanismos patogénicos son complejos e implican aspectos propios del virus y otros relacionados con una respuesta inflamatoria exagerada que se han vinculado con las formas graves de COVID-19 y sus complicaciones. El tratamiento de soporte es fundamental, ya que por el momento no se ha conseguido un tratamiento específico altamente eficaz. En esta situación, la atención multidisciplinar y, en particular, la atención paliativa es necesaria con el fin de garantizar el bienestar de los pacientes.

*Autor para correspondencia:

María Labori Trias

Servicio de Cuidados Paliativos, Institut Català d'Oncologia. Av. de la Gran Via de l'Hospitalet, n.º 199-203. 08908, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

Correo electrónico: mlabori@iconcologia.net

DOI: [10.20986/medpal.2020.1177/2020](https://doi.org/10.20986/medpal.2020.1177/2020)

1134-248X/© 2020 Sociedad Española de Cuidados Paliativos. Publicado por Inspira Network. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

COVID-19, SARS-CoV-2, epidemiology, clinical features, treatment, palliative care.

Abstract

The pandemic caused by the newly discovered severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and the disease it produces (COVID-19) has had a great social and health impact worldwide, and represents a public health challenge. The first cases were detected in December 2019, and to this day the number of confirmed cases and deaths continues to rise.

Human-to-human transmission of SARS-CoV-2 occurs mainly through respiratory droplets, and the degree of infectivity of the disease is remarkable, making it necessary to adopt strict isolation measures. In most cases, COVID-19 produces a mild-to-moderate condition, but it may lead to a very serious clinical picture, mainly marked by the onset of respiratory distress. The pathogenic mechanisms are complex and involve viral and other aspects that are associated with an exaggerated inflammatory response, which has been observed in severe forms of COVID-19 and their complications. Supportive treatment is essential as no specific and highly effective treatment has yet been developed. In this situation, multidisciplinary care and, in particular, palliative care is necessary in order to ensure the well-being of patients.

Labori Trias M. Epidemiología y características de la infección por SARS-CoV-2. *Med Paliat.* 2020;27(3):157-163

INTRODUCCIÓN

En diciembre del 2019 se describieron en China los primeros casos de una neumonía de etiología desconocida con la capacidad de producir un síndrome de distrés respiratorio agudo. Posteriormente se identificó el agente causal como un nuevo virus de la familia *Coronaviridae*, al que se llamó *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* (SARS-CoV-2), y la enfermedad que producía se denominó COVID-19. El inicio de esta nueva infección, señalada con un origen zoonótico, se ha situado en un mercado de alimentación de la región de Wuhan. Pronto se evidenció la propagación del virus a otras regiones chinas y posteriormente a otros países¹, por lo que este rápido incremento en el número de casos y la potencial gravedad de la COVID-19 hizo que la Organización Mundial de la Salud declarara esta situación como una emergencia sanitaria a nivel internacional el 31 de enero de 2020, y la reconociera como pandemia un mes después (11 de marzo). Desde entonces, el número de casos de COVID-19 confirmados en el mundo y el de fallecidos ha ido aumentando continuamente².

Teniendo en cuenta la vigencia de la situación, así como lo cambiante que resulta, se ha realizado una revisión narrativa de la bibliografía disponible hasta el momento particularmente centrada en la epidemiología y las características principales de la infección por SARS-CoV-2 (Figura 1).

EPIDEMIOLOGÍA

Los coronavirus están ampliamente distribuidos entre los animales y los humanos. En estos, mayoritariamente afectan al tracto respiratorio y pueden causar cuadros leves de resfriados comunes, o más graves (neumonía y distrés respiratorio), como en el caso del SARS-CoV-2 y de los virus

responsables de las epidemias previas, el *severe acute respiratory syndrome coronavirus* (SARS-CoV) en el año 2002 y el *Middle East respiratory syndrome coronavirus* (MERS-CoV) en 2012^{3,4}.

Los primeros casos de infección por SARS-CoV-2 se situaron en un mercado de alimentación y animales vivos de Wuhan, y los estudios filogenéticos han señalado similitudes entre este nuevo virus y otros coronavirus relacionados con murciélagos. Si bien el origen concreto del SARS-CoV-2 aún no es bien conocido, se ha postulado que se ha transmitido a los humanos a través de animales (origen zoonótico), al igual que en las epidemias previas por SARS-CoV y MERS-CoV. Respecto a las especies intermedias, hospedadoras o transmisoras del SARS-CoV-2, algunos estudios sugieren que pueda tratarse del pangolín o la serpiente^{5,6}.

La vía de transmisión entre humanos del SARS-CoV-2 es principalmente por contacto directo a través de gotas respiratorias; estas son producidas por el individuo con los movimientos respiratorios, tienen un tamaño de unas 5-10 micras de diámetro y son capaces de alcanzar distancias de hasta dos metros⁷. Las partículas virales pueden permanecer viables algún tiempo (horas/días) en las superficies inertes, por lo que se ha postulado también la transmisión por contacto con fómites contaminados. Asimismo, se ha detectado la presencia de partículas virales en heces, lo que sugiere la posibilidad de transmisión fecal-oral. Hasta el momento, la transmisión vertical y perinatal no se ha notificado.

El SARS-CoV-2, tal como se ha mencionado, ha tenido una rápida diseminación entre personas. Desde un punto de vista epidemiológico, el concepto de transmisibilidad de una enfermedad infecciosa se suele referenciar con el número reproductivo básico R_0 (*reproductive number* R_0), que representa una estimación del número de casos secundarios generados por cada caso índice de infección en una población susceptible y sin intervención alguna⁸. Distintos estudios

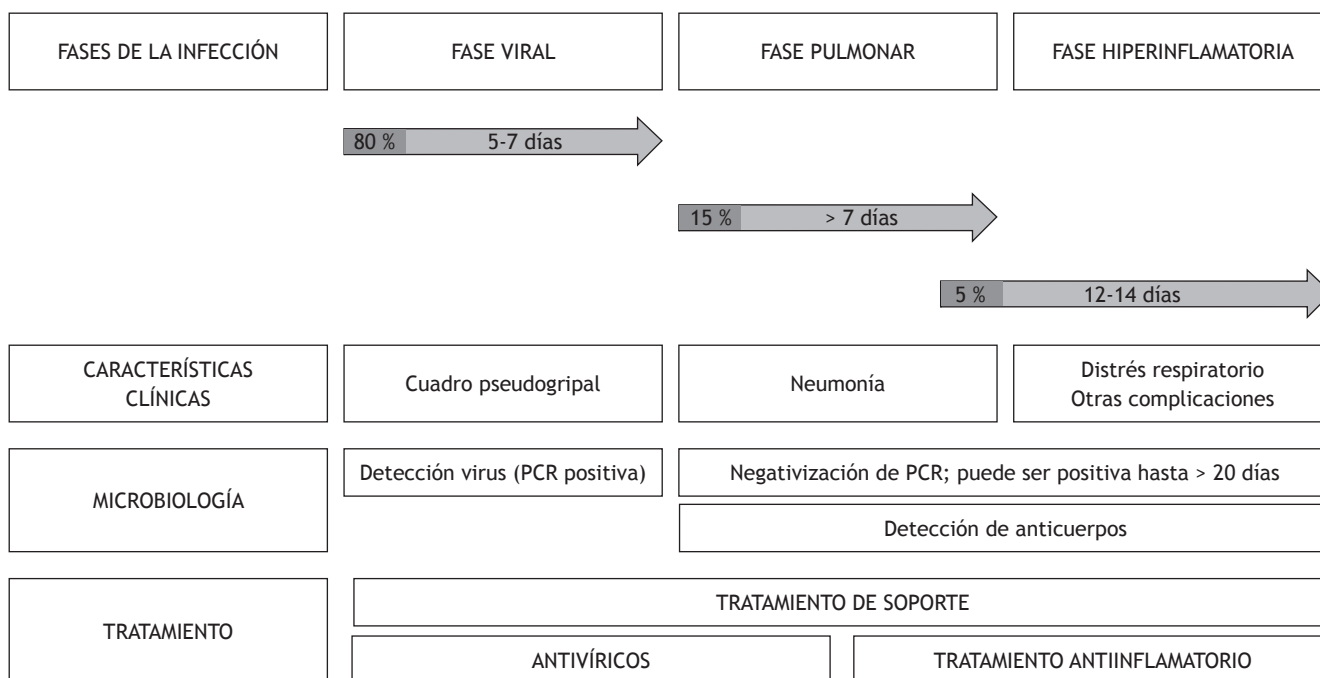


Figura 1. Esquema de las fases de la enfermedad COVID-19 y sus principales características.

han situado el valor R_0 del SARS-CoV-2 en torno a 2,5-3^{8,9}, lo cual supone una capacidad de transmitirse más elevada que la de otros virus epidémicos como el responsable de la gripe, el SARS-CoV y MERS-CoV (R_0 entre 1,3-2, aproximadamente), si bien es 5-6 veces menor comparada con la de otras enfermedades consideradas altamente contagiosas, como el sarampión¹⁰.

Finalmente, un aspecto destacable del SARS-CoV-2 es que existe riesgo de transmisión entre humanos, no solo cuando la persona infectada tiene síntomas, sino también en la fase presintomática y tras su curación. Por este motivo, además de las medidas de aislamiento frente a un caso sintomático, se ha recomendado también mantenerlas de forma generalizada entre individuos sin síntomas en el momento de máxima expansión de la epidemia, y hasta unas dos semanas más tras la curación y resolución de los síntomas en los casos confirmados de infección.

PATOGÉNESIS

El SARS-CoV-2, de forma similar a otros coronavirus patógenos para los humanos, invade inicialmente las células del tracto respiratorio superior. En ellas inicia su replicación viral, que se continúa con la externalización de más virus permitiendo la progresión por el sistema respiratorio hasta las células del tracto inferior (neumocitos) y la afectación a distancia de otros órganos por el paso del virus al torrente sanguíneo (viremia).

Se han descrito tres fases en el transcurso de la enfermedad, de aproximadamente una semana de duración cada una: una fase inicial, relacionada con el aumento progresivo de la carga viral en el organismo; una segunda fase, con predominio de la afectación pulmonar y en la que va tomando protagonismo la respuesta inmune del huésped frente al

virus; y una tercera fase, que se caracteriza por las manifestaciones relacionadas con un estado hiperinflamatorio y procoagulante^{11,12}. Como veremos posteriormente, esta estratificación se ha considerado de suma importancia a la hora de dirigir los diferentes tratamientos utilizados frente a la COVID-19.

Para entrar en la célula, el SARS-CoV-2 se une al receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2), al igual que los coronavirus epidémicos SARS-CoV y MERS-CoV^{3,13}. Estos receptores se expresan mayoritariamente en las células del sistema respiratorio, aunque también se encuentran en el corazón, el riñón, el endotelio vascular y el intestino. La afectación de los neumocitos por el virus desencadena una gran respuesta inflamatoria mediada por la producción masiva de citoquinas (la denominada “tormenta de citoquinas”), y todo ello puede conducir al desarrollo de un distrés respiratorio con gran ocupación alveolar por células inflamatorias y la formación *in situ* de membranas hialinas. Así pues, se considera que el daño pulmonar producido en la COVID-19 no es solo causado por el propio virus, sino que también está relacionado con una respuesta inmune exagerada descrita en ocasiones como un síndrome de activación macrofágica (o linfocitosis hemofagocítica secundaria)^{14,15}. En el contexto de esta respuesta inflamatoria, se han observado niveles elevados de diversas interleuquinas (IL), como IL-2, IL-6, IL-7 o IL-10, así como de otras citoquinas (G-CSF, TNF- α , etc.), y todo ello se ha correlacionado con una mayor severidad del cuadro de COVID-19¹⁶⁻¹⁸. Igualmente, la elevación de los valores de otros reactantes de fase aguda, como la ferritina y la proteína C reactiva, reflejan también este estado hiperinflamatorio.

Otro aspecto patogénico de la COVID-19 que se ha destacado es que la entrada del virus en las células produce una disminución de la expresión de ECA2 con la consecuente pérdida de los efectos protectores que produce en condi-

ciones normales (vasodilatación, efecto antiinflamatorio, antitrombótico, etc.)¹⁹.

Finalmente, la respuesta inflamatoria desmesurada desencadenada por el SARS-CoV-2 puede conllevar un estado protrombótico, que se manifiesta principalmente a nivel pulmonar¹¹.

En resumen, en la patogénesis de la COVID-19 se han implicado aspectos propiamente atribuidos al virus SARS-CoV-2, pero también otros producidos por una respuesta inmune exagerada del huésped. Este último hecho representa un aspecto particular y relevante, sobre todo por haberse relacionado con la afectación pulmonar grave y la mortalidad de los pacientes con COVID-19.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas son variadas y dependen también de la gravedad de cada caso de COVID-19. La mayoría de los pacientes (alrededor del 80 %) desarrollan un cuadro leve o moderado pseudogripal (afectación del estado general, tos o mialgias), mientras que un 15 % de casos puede presentar una forma más grave, con el predominio de los síntomas de neumonía y el riesgo de distrés respiratorio, y un 5 % padecer un cuadro muy severo con complicaciones a distintos niveles y evolución fatal²⁰.

El periodo de incubación es de alrededor de cinco días, y los síntomas suelen aparecer entre el segundo y el decimocuarto día tras el contagio, en relación con el momento de máxima replicación viral²¹. Los síntomas más frecuentes al inicio de la enfermedad (45-90 %, según las series) son fiebre, tos seca, astenia, y también mialgias, artralgias, escalofríos y cefalea^{16,22-24}.

Otros síntomas destacables son las alteraciones digestivas (anorexia, náuseas, vómitos o diarreas en un 15 % de los pacientes, aproximadamente)²⁵ y la aparición, de manera temprana y sugestiva, de anosmia y alteración del gusto^{26,27}. Menos frecuentemente se ha descrito también la afectación ocular en forma de conjuntivitis²⁶ y la presencia de diversas manifestaciones cutáneas²⁸.

Asimismo, se han descrito un amplio rango de manifestaciones neurológicas (hasta un 57 % según las series) que incluyen desde síntomas inespecíficos como cefalea o mareos hasta cuadros más graves como disminución del nivel de consciencia, bradipsiquia o delirium en los casos severos de COVID-19^{29,30}.

Entre el final de la primera semana e inicio de la segunda, puede predominar la disnea (20-50 % de los casos) como manifestación de la neumonía vírica^{16,22,24} y, posteriormente, en el contexto del desarrollo de un estado proinflamatorio exacerbado, pueden aparecer distrés respiratorio (aproximadamente un 20 % de casos), manifestaciones tromboticas vasculares, eventos cardiacos, y la evolución a fracaso multiorgánico y fallecimiento^{22,24}.

A nivel analítico se han descrito distintas alteraciones, como la presencia mayoritaria de linfopenia¹⁶ y el aumento de los valores de transaminasas (20-50 % de casos) y de la lactato deshidrogenasa²⁵. Asimismo, tal como se ha comentado, pueden aumentar los valores de parámetros inflamatorios como la proteína C reactiva, ferritina, dímero-D y determinadas interleuquinas (especialmente IL-6)³¹, o los de marcadores cardiacos como la troponina ultrasensible y el pro-peptido natriurético cerebral²³.

La mortalidad global por COVID-19 se estima en torno a un 2,5 %, aunque varía en función de los países, y podría estar incluso sobrevalorada si se tiene en cuenta la inexactitud del número total de casos infectados, que debería incluir también aquellos casos asintomáticos o con síntomas leves. Asimismo, la mortalidad hospitalaria por COVID-19, que refleja sobretudo la de formas moderadas o graves de la enfermedad, es muy variable y distinta a las cifras globales. Las cifras de mortalidad intrahospitalaria varían según las series situándose hasta un 30 %^{16,23} y es claramente más elevada en los casos que presentan distrés respiratorio y los que requieren cuidados intensivos³¹. Un aspecto destacado de forma generalizada es que la mortalidad por COVID-19 aumenta con la edad, siendo baja en menores de 50 años, pero doblándose posteriormente la cifra de mortalidad por cada década transcurrida hasta alcanzar alrededor de un 16 % en mayores de 80 años¹.

Se han identificado una serie de factores de mal pronóstico de las formas más graves de COVID-19, como son la edad mayor de 60 años, un índice de SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) elevado al ingreso y valores de dímero-D superiores a 1 µg/ml²³. También a nivel analítico, los valores elevados de IL-6, ferritina, lactato deshidrogenasa y troponina ultrasensible, así como el grado de linfopenia, se han relacionado con un peor pronóstico³¹. Respecto a determinadas comorbilidades, la presencia de hipertensión arterial, diabetes mellitus, insuficiencia cardiaca, enfermedad coronaria, arritmias cardiacas, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y el tabaquismo activo se ha asociado con un mayor riesgo de mortalidad intrahospitalaria^{20,23}. En cuanto a los pacientes con neoplasias, algunos estudios han sugerido que tienen mayor riesgo de presentar complicaciones^{32,33}.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la infección por SARS-CoV-2 se basa, fundamentalmente, en técnicas moleculares de identificación del virus y en métodos para detectar anticuerpos generados frente a la infección³⁴.

Los métodos moleculares son especialmente útiles en las fases iniciales de la infección. Entre ellos, la metodología de PCR (*Polymerase Chain Reaction*), que detecta y amplifica el material genético del SARS-CoV-2, es la más utilizada, principalmente en muestras del tracto respiratorio (frotis naso/orofaríngeo, esputo, lavado broncoalveolar). Estas pruebas de PCR comportan una cierta complejidad para su realización, aunque se les supone una buena sensibilidad y especificidad. No obstante, de cara a asegurar un buen diagnóstico de COVID-19, cabe destacar la importancia de realizar un buen procedimiento de recogida de las muestras para PCR, así como considerar las limitaciones de la técnica relacionadas con la rapidez con la que tuvieron que desarrollarse para ser aplicadas.

La detección de anticuerpos generados frente a la infección por SARS-CoV-2 puede realizarse por distintos métodos, siendo el inmunoensayo y, sobre todo, la inmunocromatografía (el llamado "test rápido") los más utilizados hasta el momento. Estas pruebas han permitido un diagnóstico más rápido de la enfermedad al usar una metodología más sencilla que la PCR, pero los pacientes deben haber generado anticuerpos para ser detectables, cosa que ocurre entre el

séptimo y el undécimo día tras la exposición al virus, aproximadamente.

En el contexto epidemiológico tan particular que se ha vivido, la radiografía y, particularmente, la tomografía computarizada de tórax han resultado de gran utilidad en el diagnóstico de la afectación pulmonar de la COVID-19, al ser muy sensible en detectar alteraciones a este nivel en fases muy tempranas de la infección. Los hallazgos radiológicos más habituales son la presencia de un patrón en vidrio deslustrado con afectación bilateral y multilobar, sobre todo en fases tempranas, y la aparición de áreas de consolidación en fases más tardías^{35,36}. La afectación unilateral es muy poco frecuente, así como la presencia de derrame pleural o la afectación adenopática³⁶.

TRATAMIENTO

Frente a la grave pandemia de COVID-19, la comunidad médica no ha podido contar con unas terapias específicas para esta nueva enfermedad. Por este motivo, cabe recordar que el uso de medidas de soporte, así como el alivio sintomático, es fundamental en estos pacientes. En los casos de afectación respiratoria, es importante garantizar el aporte de oxígeno necesario y mantener un adecuado control de la disnea. Algunos estudios sugieren que, en la mayoría de los casos, los síntomas respiratorios como la disnea pueden ser controlados con opioides a dosis bajas, siendo la morfina el más utilizado. En caso de ansiedad y/o agitación o aparición de disnea de difícil control, las benzodiacepinas pueden proporcionar un adecuado alivio sintomático^{37,38}.

En cuanto al tratamiento específico de la COVID-19, a lo largo de estos meses se han ido actualizando las principales guías terapéuticas según los resultados obtenidos de los distintos estudios publicados hasta la fecha³⁹. Actualmente existen aún numerosos ensayos clínicos en marcha con diversas terapias y se está investigando para la elaboración de una vacuna. En este punto, es necesario recalcar la importancia de un uso racional de los fármacos disponibles y, en la medida de lo posible, dentro de estudios de investigación en aras de evitar efectos secundarios de fármacos que no han mostrado claros beneficios y aportar mayor evidencia científica de cara al futuro. Desde un punto de vista esquemático, los tratamientos farmacológicos usados en la COVID-19 pueden clasificarse en dos grandes grupos, según tengan una acción antiviral o antiinflamatoria. En el presente artículo se comentarán de manera general aquellos tratamientos que han tenido un papel más destacado, por lo que el autor remite a otros artículos más específicos para profundizar en las alternativas terapéuticas existentes^{40,41}.

En relación con el tratamiento antiviral, su uso aparece especialmente indicado en la fase inicial de la enfermedad, ya que es cuando existe mayor replicación vírica. El remdesivir es un análogo nucleotídico que inhibe la ARN polimerasa y la replicación viral, que había mostrado actividad *in vitro* frente a diversos virus incluyendo los coronavirus. Si bien se ha considerado el fármaco más prometedor frente al SARS-CoV-2, las primeras experiencias publicadas han mostrado una reducción del tiempo a la recuperación, pero sin lograr disminuciones significativas de la mortalidad, y han restringido estos beneficios a las fases iniciales de la neumonía por COVID-19 que requiera soporte de oxígeno (sin ventilación

mecánica)^{42,43}. Otros fármacos que han sido generosamente utilizados en estos meses, como la hidroxicloroquina o el lopinavir/ritonavir, han producido también un intenso debate en la comunidad científica, pero a día de hoy no se recomienda su uso y es difícil calibrar el impacto que hayan podido producir sus toxicidades^{44,45}.

Respecto al tratamiento antiinflamatorio, este se plantea en la segunda fase de la enfermedad, cuando la viremia disminuye y toma más protagonismo la respuesta inmune del huésped, sobre todo en los casos graves de COVID-19. Los fármacos que han tenido más protagonismo son los glucocorticoides y el tocilizumab. La utilización de glucocorticoides ha sido fuente de debate, puesto que en otras infecciones víricas se había relacionado con una viremia más prolongada y un empeoramiento de la enfermedad. Sin embargo, en el caso de la COVID-19 y el distrés respiratorio, han mostrado eficacia con una disminución de la mortalidad, por lo que su uso en el “momento adecuado” ha de considerarse en estos casos^{46,47}. Tocilizumab es un anticuerpo monoclonal inhibidor de la IL-6 que está aprobado para el tratamiento de la artritis reumatoide y el síndrome de liberación de citoquinas inducido por receptor de antígeno quimérico de células T; su uso frente a la COVID-19 se ha asociado a una mejoría más rápida a nivel respiratorio y a una mayor supervivencia^{48,49}.

COVID-19 Y CUIDADOS PALIATIVOS

La crisis de la COVID-19 ha supuesto un gran impacto para la población general, tanto por la gravedad de la enfermedad y el riesgo de desenlace fatal como por el aislamiento social generado por las medidas de prevención estrictas que se han debido tomar para controlar la transmisión de la infección. En particular, las personas más vulnerables (especialmente personas añosas y/o con diversas comorbilidades) requieren una especial atención, ya sea por el riesgo de una peor evolución como por el posible impacto a nivel emocional y social^{50,51}. Teniendo en cuenta la importancia de poder atender las necesidades de los pacientes y sus familias en una situación de crisis sociosanitaria, donde los recursos pueden verse limitados, algunos autores han elaborado propuestas con el fin de ofrecer una adecuada atención paliativa centrada en conseguir el bienestar del paciente y su entorno tanto en un ámbito hospitalario o sociosanitario como domiciliario mediante una atención telemática y/o presencial^{37,52-54}. La Figura 2 refleja los aspectos a tener en cuenta en este contexto.

CONCLUSIONES

La COVID-19 ha supuesto un reto socio-sanitario de primerísima magnitud y ha requerido la movilización e implicación de distintos colectivos profesionales. La transmisión del SARS-CoV-2 entre humanos es principalmente por gotas respiratorias y el grado de contagiosidad es notable. Si bien la COVID-19 produce mayoritariamente un cuadro leve-moderado, puede llegar a ocasionar cuadros muy graves y letales de neumonía y distrés respiratorio. Los mecanismos patogénicos de la enfermedad son complejos, implicando aspectos propios del virus y otros relacionados con una res-

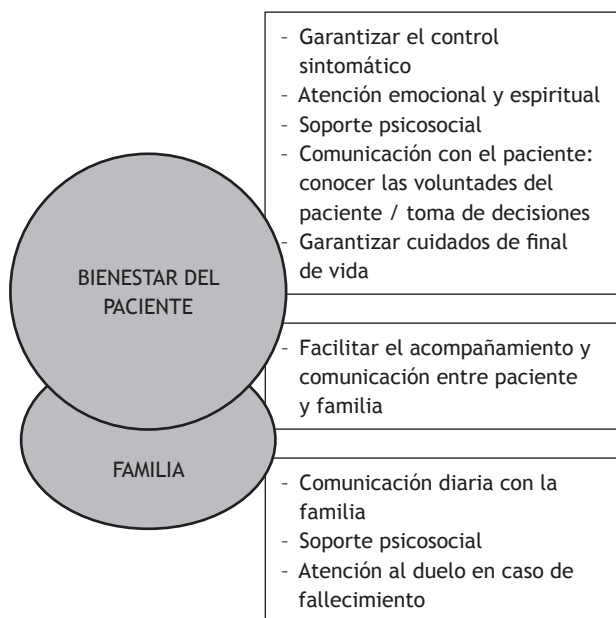


Figura 2. Aspectos a tener en cuenta en la atención paliativa durante la pandemia.

puesta inflamatoria exagerada, y la evidencia científica en relación con los tratamientos específicos es escasa. En este sentido, se hace evidente la importancia de mejorar el diagnóstico de la COVID-19 e identificar factores pronósticos que permitan predecir la evolución hacia una enfermedad potencialmente grave o con desenlace fatal. Asimismo, es imprescindible fomentar la investigación sobre tratamientos específicos y el desarrollo de una vacuna para combatir la infección. En espera de todo ello, cobra aún más importancia la necesidad de optimizar el tratamiento de soporte y el control sintomático de los pacientes, así como garantizar los cuidados paliativos adecuados sobretudo en aquellos más vulnerables.

BIBLIOGRAFÍA

1. 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*. 2020;323:1239-42.
2. Dsn.gob.es [Internet]. España: Departamento de seguridad nacional; [actualizado 15 jun 2020; citado 15 jun 2020]. Disponible en: <https://www.dsn.gob.es/es/actualidad/sala-prensa/coronavirus-covid-19-15-junio-2020>.
3. Yin Y, Wunderink RG. MERS, SARS and other coronaviruses as causes of pneumonia. *Respirology*. 2018;23:130-7.
4. Yuefei J, Haiyan Y, Wangquan J, Weidong W, Shuaiyin C, Weiguo Z, et al. Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19. *Viruses*. 2020;12:372.
5. Tu H, Tu S, Gao S, Shao A, Sheng J. Current epidemiological and clinical features of COVID-19; a global perspective from China. *J Infect*. 2020;81:1-9.
6. Helmy YA, Fawzy M, Elawad A, Sobieh A, Kenney SP, Shehata AA. The COVID-19 Pandemic: A Comprehensive Review of Taxonomy, Genetics, Epidemiology, Diagnosis, Treatment, and Control. *J Clin Med*. 2020;9:1225.
7. Zhang W, Du RH, Li B, Zheng XS, Yang XL, Hu B, et al. Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: implication of multiple shedding routes. *Emerg Microbes Infect*. 2020;9:386-9.
8. Zhou T, Liu Q, Yang Z, Liao J, Yang K, Bai W, et al. Preliminary prediction of the basic reproduction number of the Wuhan novel coronavirus 2019-nCoV. *J Evid Based Med*. 2020;13:3-7.
9. Wu JT, Leung K, Leung GM. Nowcasting and forecasting the potential domestic and international spread of the 2019-nCoV outbreak originating in Wuhan, China: a modelling study. *Lancet*. 2020;395:689-97.
10. Guerra FM, Bolotin S, Lim G, Heffernan J, Deeks SL, Li Y, et al. The basic reproduction number (R0) of measles: a systematic review. *Lancet Infect Dis*. 2017;17:e420-8.
11. McGonagle D, O'Donnell JS, Sharif K, Emery P, Bridgewood C. Immune mechanisms of pulmonary intravascular coagulopathy in COVID-19 pneumonia. *Lancet Rheumatol*. 2020;2:e437-e445.
12. Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical-therapeutic staging proposal. *J Heart Lung Transplant*. 2020;39:405-7.
13. Lau YL, Peiris JS. Pathogenesis of severe acute respiratory syndrome. *Curr Opin Immunol*. 2005;17:404-10.
14. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020;395:1033-4.
15. McGonagle D, Sharif K, O'Regan A, Bridgewood C. The role of cytokines including Interleukin-6 in COVID-19 induced pneumonia and macrophage activation syndrome-like disease. *Autoimmun Rev*. 2020;19:102537.
16. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395:497-506.
17. Diao B, Wang C, Tan Y, Chen X, Liu Y, Ning L, et al. Reduction and Functional Exhaustion of T Cells in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Front Immunol*. 2020;11:827.
18. Sarzi-Puttini P, Giorgi V, Sirotti S, Marotto D, Ardizzone S, Rizzardini G, et al. COVID-19, cytokines and immunosuppression: what can we learn from severe acute respiratory syndrome? *Clin Exp Rheumatol*. 2020;38:337-42.
19. Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, McMurray JJV, Pfeffer MA, Solomon SD. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19. *N Eng J Med*. 2020;382:1653-9.
20. The Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) - China, 2020. *CCDC Weekly*. 2020;2:113-22.
21. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK, Zheng Q, Meredith HR, et al. The incubation period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) from publicly reported confirmed cases: estimation and application. *Ann Intern Med*. 2020;172:577-82.
22. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382:1708-20.
23. 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;395:1054-62.
24. 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;323:1061-9.
25. 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*. 2020;5:667-78.
26. Lai CC, Ko WC, Lee PI, Jean SS, Hsueh PR. Extra-respiratory manifestations of COVID-19. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;56:106024.

27. Spinato G, Fabbris C, Polesel J, Cazzador D, Borsetto D, Hopkins C, et al. Alterations in smell or taste in mildly symptomatic outpatients with SARS-CoV-2 infection. *JAMA*. 2020;323:2089-90.
28. Galván Casas C, Català A, Carretero Hernández G, Rodríguez-Jiménez P, Fernández-Nieto D, Rodríguez-Villa Lario A, et al. Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases. *Br J Dermatol*. 2020;183:71-7.
29. Romero-Sánchez CM, Díaz-Maroto I, Fernández-Díaz E, Sánchez-Larsen A, Layos-Romero A, García-García J, et al. Neurologic manifestations in hospitalized patients with COVID-19: The AL-BACOVID registry. *Neurology*. 2020;95:e1060-70.
30. Kremer S, Lersy F, Anheim M, Merdji H, Schenck M, Oesterlé H, et al. Neurologic and neuroimaging findings in COVID-19 patients: A retrospective multicenter study. *Neurology*. 2020. DOI: 10.1212/WNL.0000000000010112.
31. 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;180:1-11.
32. Zhang L, Zhu F, Xie L, Wang C, Wang J, Chen R, et al. Clinical characteristics of COVID-19-infected cancer patients: a retrospective case study in three hospitals within Wuhan, China. *Ann Oncol*. 2020;31:894-901.
33. Liang W, Guan W, Chen R, Wang W, Li J, Xu K, et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol*. 2020;21:335-7.
34. Patel R, Babady E, Theel ES, Storch GA, Pinsky BA, George KS, et al. Report from the American Society for Microbiology COVID-19 International Summit, 23 March 2020: value of diagnostic testing for SARS-CoV-2/COVID-19. *mBio*. 2020;11:e00722-20.
35. Shi H, Han X, Jiang N, Cao Y, Alwalid O, Gu J, et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Infect Dis*. 2020;20:425-34.
36. Zhu J, Zhong Z, Li H, Ji P, Pang J, Li B, et al. CT imaging features of 4121 patients with COVID-19: a meta-analysis. *J Med Virol*. 2020;92:891-902.
37. Janssen DJA, Ekström M, Currow DC, Johnson MJ, Maddocks M, Simonds AK, et al. COVID-19: Guidance on palliative care from a European Respiratory Society International Task Force. *Eur Respir J*. 2020;2002583. DOI: 10.1183/13993003.02583-2020.
38. Lovell N, Maddocks M, Etkind SN, Taylor K, Carey I, Vora V, et al. Characteristics, symptoms management, and outcomes of 101 patients with COVID-19 referred for hospital palliative care. *J Pain Symptom Manage*. 2020;60:e77-e81.
39. World Health Organization 2020. Clinical management of COVID-19: interim guidance 27 May 2020. WHO reference number: WHO/2019-nCoV/clinical/2020.5.
40. McCreary EK, Pogue JM. Coronavirus Disease 2019 treatment: a review of early and emerging options. *Open Forum Infect Dis*. 2020;7:ofaa105.
41. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Tratamientos disponibles sujetos a condiciones especiales de acceso para el manejo de la infección respiratoria por SARS-CoV-2. Fecha de publicación: 19 de marzo de 2020. Fecha de actualización: 28 de mayo de 2020. Disponible en: www.aemps.gob.es.
42. Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet*. 2020;395:1569-78.
43. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for the treatment of Covid-19 - Preliminary Report. *N Engl J Med*. 2020; NEJMoa2007764. DOI: 10.1056/NEJMoa2007764.
44. Geleris J, Sun Y, Platt J, Zucker J, Baldwin M, Hripcsak G, et al. Observational study of hydroxychloroquine in hospitalized patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382:2411-8.
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;382:1787-99.
46. Fadel R, Morrison AR, Vahia A, Smith ZR, Chaudhry Z, Bhargava P, et al. Early short course corticosteroids in hospitalized patients with COVID-19. *Clin Infect Dis*. 2020;ciaa601. DOI: 10.1093/cid/ciaa601.
47. Horby O, Lim WS, Emberson J, Mafham M, Bell J Linsell L, et al. RECOVERY Collaborative Group. Effect of dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19: preliminary report. Preprint, medRxiv 2020.06.22.20137273. DOI: 10.1101/2020.06.22.20137273.
48. Toniati P, Piva S, Cattalini M, Garrafa E, Regola F, Castelli F, et al. Tocilizumab for the treatment of severe COVID-19 pneumonia with hyperinflammatory syndrome and acute respiratory failure: A single center study of 100 patients in Brescia, Italy. *Autoimmun Rev*. 2020;19:102568.
49. Capra R, De Rossi N, Mattioli F, Romanelli G, Scarpazza C, Sormani MP, et al. Impact of low dose tocilizumab on mortality rate in patients with COVID-19 related pneumonia. *Eur J Intern Med*. 2020;76:31-5.
50. Strang P, Bergström J, Martinsson L, Lundström S. Dying from Covid-19: Loneliness, end-of-life discussions and support for patients and their families in nursing homes and hospitals. A national register study. *J Pain Symptom Manage*. 2020;S0885-3924(20)30630-8. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2020.07.020.
51. Heath L, Yates S, Carey M, Miller M. Palliative care during COVID-19: data and visits from loved ones. *Am J Hosp Palliat Care*. 2020;37:988-91.
52. Lopez S, Decastro G, Van Ogtrop KM, Weiss-Domis S, Anandan SR, Magalee CJ, et al. "Palliative pandemic plan", triage and symptoms algorithm as strategy to decrease providers' exposure, while trying to increase teams availability and guidance for goals of care (GOC) and symptoms control. *Am J Hosp Palliat Care*. 2020; 37:980-4.
53. Feder SL, Akgün KM, Schulman-Green D. Palliative care strategies offer guidance to clinicians and comfort for COVID-19 patient and families. *Heart Lung*. 2020;49:227-8.
54. ESMO (European Society for Medical Oncology). Cherny N, Ziff-Werman B, Cohen A, Reyners A. Emergency palliation protocol for non-ventilated COVID-19 patients - inpatient version. Disponible en: <https://www.esmo.org/covid-19-and-cancer/covid-19-full-coverage/covid-19-useful-resources/covid-19-palliative-care-pathways>.