

# COVID-19: Presentación clínica en adultos

COVID-19: Clinical features in adult patients

Diego Terceiro<sup>a</sup>, Valeria Vietto<sup>a,b</sup>

## Resumen

Este artículo resume las diferentes formas de presentación clínica de la enfermedad COVID-19 causada por el virus SARS-Co-2 documentadas fundamentalmente en las tres principales revisiones sistemáticas disponibles. Entre las manifestaciones clínicas de frecuente aparición se destacan la fiebre (83%), la tos (60%) y la fatiga (38%), seguidas por las mialgias (29%), el aumento de la producción del esputo (27%) y la disnea (25%). Entre los hallazgos de laboratorio, predominan el aumento de los valores de proteína C reactiva (69%), la linfopenia (57%) y el aumento de los niveles de lactato-deshidrogenasa (52%). Respecto de las manifestaciones radiológicas, tienen especial importancia las opacificaciones en vidrio esmerilado (80%), la neumonía bilateral (73%) y la afectación de tres lóbulos pulmonares o más (57%). Si bien la evidencia sintetizada tiene limitaciones, permite una aproximación actualizada a los conocimientos disponibles sobre la clínica de esta nueva enfermedad en la población adulta.

## Abstract

This article summarizes the different forms of clinical presentation of COVID-19, caused by the SARS-Co-2 virus, synthesizing the information collected mainly by three published systematic reviews. Frequent clinical manifestations include fever (83%), cough (60%), and fatigue (38%), followed by myalgia (29%), increased sputum production (27%) and dyspnea (25%). Among the laboratory findings, the most common are the increase in C-reactive protein values (69%), lymphopenia (57%) and the increase in lactate dehydrogenase levels (52%). Most remarkable radiological features include ground glass opacifications (80%), bilateral pneumonia (73%) and the involvement of three or more lung lobes (57%). Although the synthesized evidence has limitations, it allows an updated approach to the available knowledge about the clinical symptoms of this new disease in the adult population.

Palabras clave: Infecciones por Coronavirus, Signos y Síntomas, Adulto. Keywords: Coronavirus Infections, Signs and Symptoms, Adult.

Terceiro D, Vietto V. COVID-19: Presentación clínica en adultos. Evid Actual Pract Ambul. 2020;23(2):e002042.

## Introducción

Desde los primeros casos ocurridos en Wuhan (provincia de China) en noviembre de 2019, la transmisión del nuevo virus SARS-CoV-2 ha desarrollado una pandemia en menos de seis meses, afectando muy rápidamente a más de cuatro millones de personas en todos los continentes.

La infección puede cursar en forma asintomática o causar la enfermedad denominada COVID-19. El espectro de manifestaciones clínicas es variable. La enfermedad en sus formas leves puede simular un resfriado o un cuadro gripal, la forma moderada incluye la neumonía que no requiere oxigenoterapia para su manejo, mientras que las severas requieren internación y pueden desencadenar diferentes cuadros de fallas orgánicas o hemodinámicas importantes, poniendo en riesgo la vida u ocasionando la muerte.

## Síntomas y signos

Hasta ahora, la COVID-19 no tiene características específicas que permitan distinguirla de manera confiable de otras infecciones respiratorias, aunque la aparición de disnea dentro de los primeros días del inicio del cuadro puede ser bastante sugestiva. La mayoría de los estudios que describen las manifestaciones clínicas de esta nueva enfermedad, lo hace analizando las características y la evolución de series de pacientes hospitalizados. Una revisión sistemática de 43 estudios publicados y un total de 3600 pacientes documentó que los síntomas más comunes son la fiebre (83,3%; intervalo de confianza [IC] 95% 78,4 a 87,7), la tos y (60,3% [54,2 a 66,3]) y la fatiga (38,0% [29,8 a 46,5]) (Ver Tabla 1)<sup>1</sup>.

Estos resultados muestran que la fiebre puede no ser un hallazgo constante, y que alrededor de 20% de los pacientes sintomáticos puede presentar temperatura corporal inferior a 38°C<sup>2-4</sup>. Por otro lado, un estudio más reciente, que analizó 1099 pacientes ambulatorios y hospitalizados con diagnóstico confirmado de COVID-19, muestra que la fiebre estuvo presente en el 44% de los pacientes no internados, y en el 89% de los hospitalizados<sup>5</sup>.

La afectación del gusto y el olfato también es muy dispar. En un estudio realizado en Milán, Italia<sup>6</sup>, para determinar la prevalencia de estos síntomas entre los pacientes hospitalizados, se documentó que 34% de los casos tenía alteración del gusto o del olfato, mientras que en 17%, ambos sentidos estaban afectados. Las alteraciones del gusto fueron más frecuentes (91%) antes de la hospitalización, mientras que una vez admitidos, la alteración de estos sentidos tuvo la misma distribución, aunque las mujeres fueron afectadas con mayor frecuencia que los hombres (10/19 [52,6%] vs. 10/40 [25%]; P = 0,036). Los pacientes que tuvieron al menos una alteración (mediana de edad 56 años) eran más jóvenes que los que no tuvieron ninguna (mediana de edad 66 años).

En otro estudio del mismo país, los investigadores encuestaron telefónicamente a pacientes ambulatorios con diagnóstico confirmado de la enfermedad, indagando la presencia de alteraciones del gusto y/o el olfato en las dos semanas previas de su afección, aplicando un cuestionario que incluía una escala entre 0 (sin afección) y 5 (muy afectado). El 64% de los participantes había presentado afectación de alguno de estos sentidos, con una puntuación media de 4, y el 24%, de ambos. La alteración ocurrió antes del inicio del cuadro respiratorio en el 11,9% de los pacientes, y

<sup>a</sup> Servicio de Medicina Familiar y Comunitaria, Hospital Italiano de Buenos Aires. diego.terceiro@hospitalitaliano.org.ar,

<sup>b</sup> Departamento de Investigación, Instituto Universitario Hospital Italiano de Buenos Aires. valeria.vietto@hospitalitaliano.org.ar



fue el único síntoma en el 3%. Las mujeres fueron significativamente más propensas que los hombres a reportar alteraciones en el sentido del olfato o el gusto (72,4 vs. 55,7%)<sup>7</sup>.

**Tabla 1.** Resultados del meta-análisis de la prevalencia de síntomas en pacientes con diagnóstico de COVID-19. Fuente: Fu L, et al. *J Infect.* 2020 Apr 10;S0163-4453(20)30170-5. Notas: IC: intervalo de confianza; \* I<sup>2</sup> indica el grado de heterogeneidad.

| Síntomas                   | Prevalencia % (IC 95 %) | I <sup>2</sup> (%) <sup>*</sup> |
|----------------------------|-------------------------|---------------------------------|
| Fiebre                     | 83,3 (78,4 a 87,7)      | 95                              |
| Tos                        | 60,3 (54,2 a 66,3)      | 81                              |
| Fatiga                     | 38,0 (29,8 a 46,5)      | 87                              |
| Mialgias                   | 28,5 (21,2 a 36,2)      | 89                              |
| Mayor producción de esputo | 26,9 (18,3 a 36,4)      | 91                              |
| Disnea                     | 24,9 (16,6 a 34,4)      | 85                              |
| Dolor torácico             | 14,9 (4,9 a 28,4)       | 88                              |
| Escalofríos                | 15,0 (0,3 a 41,4)       | 77                              |
| Cefalea                    | 14,0 (9,9 a 18,6)       | 75                              |
| Odinofagia                 | 12,3 (8,5 a 16,5)       | 66                              |
| Mareos                     | 7,6 (0,0 a 23,5)        | 53                              |
| Diarrea                    | 8,4 (4,8 a 12,6)        | 82                              |
| Rinorrea                   | 3,5 (0,8 a 7,4)         | 0                               |
| Náuseas o vómitos          | 3,6 (1,0 a 7,4)         | 48                              |
| Hemoptisis                 | 2,0 (0,0 a 11,4)        | 65                              |
| Congestión nasal           | 1,8 (0,4 a 3,9)         | 2                               |
| Sin síntomas aparentes     | 5,6 (1,4 a 11,6)        | 63                              |

### Síntomas digestivos

En una revisión sistemática sobre síntomas digestivos en pacientes COVID-19 que incluyó 60 estudios con un total de 4.243 pacientes, la prevalencia de síntomas gastrointestinales en general fue estimada en 17,6% (IC 95% 12,3 a 24,5). La anorexia estuvo presente en 26,8% de los pacientes evaluados (16,2 a 40,8), la diarrea, en 12,5% (9,6 a 16,0), las náuseas o vómitos, en 10,2% (6,6 a 15,3), y el dolor abdominal, en 9,2% (5,7 a 14,5)<sup>8</sup>. Además, se ha comprobado que la excreción viral en las heces de los individuos infectados continúa incluso luego de negativizarse las pruebas de detección en las vías aéreas superiores (prevalencia 48,1%; IC 95% 38,3 a 57,9; heterogeneidad 7%; 12 estudios)<sup>8</sup>.

En otro trabajo realizado en China, con 95 pacientes ingresados por afección respiratoria por COVID-19, la diarrea, la anorexia y las náuseas fueron los síntomas digestivos más comunes (presentes en 24,2, 17,9 y 17,9% de los pacientes, respectivamente); 13,8% de los síntomas de este subgrupo estaban presentes al inicio de la enfermedad. Seis pacientes con síntomas gastrointestinales fueron sometidos a endoscopia, revelando sangrado

esofágico con erosiones y úlceras en un paciente grave. Se detectó ARN del SARS-CoV-2 en muestras tomadas en el esófago, el estómago, el duodeno y el recto de los dos pacientes graves. Por el contrario, solo el duodeno fue positivo en uno de los cuatro pacientes no graves<sup>9</sup>.

La odinofagia, la rinorrea y la conjuntivitis también han sido descritos con muy poca ocurrencia<sup>1,5</sup>.

### Manifestaciones cutáneas

Las manifestaciones cutáneas de COVID-19 no son tan frecuentes y parecen predominar en personas de corta edad, aunque no afectan de forma exclusiva a la población pediátrica. Pueden aparecer luego del inicio de los síntomas respiratorios y durar varios días<sup>10</sup>.

Un estudio de 375 casos realizado en España, reconoció cinco patrones de afección en la piel<sup>11</sup>: erupciones maculo-papulares (47%), lesiones urticarianas (19%), áreas de vesículas o pústulas en zonas acras (19%), otras erupciones vesiculares (9%), y livideces o necrosis (6%).

La manifestación cutánea más común fue un exantema maculo-papuloso con lesiones planas, en coincidencia con los síntomas respiratorios de los cuadros más graves, y de siete días de duración<sup>11</sup>.

Las manifestaciones eruptivas tipo urticaria, pueden afectar el torso y las palmas de las manos<sup>11</sup>.

Los nódulos en el extremo distal de los dedos, similares a los del eritema pérmico (también conocidos como sabañones) fueron comunicados tanto en adultos como en niños. Esta forma clínica ya es conocida como el "dedo del pie covid". Los nódulos se presentan en forma asimétrica, sobre los dedos de las manos o los pies. Pueden acompañarse de prurito o dolor, su duración promedio ronda los 12 días y en general se asociaron a enfermedad respiratoria leve<sup>11-14</sup>.

Las afecciones ampollares o vesiculares suelen extenderse por el tronco y las extremidades durante aproximadamente diez días. Las livideces y lesiones francamente necróticas se observaron en pacientes mayores de edad y con COVID-19 grave<sup>11</sup>.

### Progresión del cuadro

En la mayoría de los pacientes que han tenido una enfermedad grave o crítica (pacientes con hipoxia con o sin necesidad de asistencia respiratoria mecánica [ARM]), la inician en forma leve y van empeorando con el paso del tiempo. La disnea aparece luego de una mediana de cinco días desde el inicio de los síntomas, y el ingreso al hospital, luego de una mediana de siete días; mientras que el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) aparece aproximadamente a los ocho días del inicio de los síntomas<sup>15</sup>.

La proporción de pacientes que requirieron ARM fue variable en los estudios publicados, desde el 12,3% en las primeras series de casos<sup>15</sup> hasta el 2,3% en estudios más recientes, que involucran mayor cantidad de participantes en Wuhan, China<sup>5</sup>. En otros países, sin embargo, la necesidad de uso de terapias de ventilación invasiva podría ser mayor, como indican reportes recientes de los EE.UU. donde entre el 12 y el 30% de los pacientes afectados por COVID-19 requirió ARM<sup>16-18</sup>.

Otras complicaciones importantes de los pacientes con COVID-19, más frecuentes en aquellos con enfermedad grave, son los eventos cardiovasculares y las afecciones neurológicas. Se ha documentado el desarrollo de miocardiopatía o afección cardíaca aguda (15% de los pacientes internados<sup>19</sup>, y hasta el 30% en pacientes críticamente enfermos<sup>20</sup>), arritmias<sup>19</sup>, eventos cerebrovasculares agudos y enfermedad tromboembólica<sup>21</sup>.

Un estudio italiano recientemente publicado documentó que la mortalidad de los pacientes con enfermedad cardíaca previa fue mayor, en comparación con quienes no tenían ese antecedente

(36 vs. 15 %, RR 2,35; IC 95 % 1,08 a 5,09). La incidencia de eventos tromboembólicos y shock séptico también fue mayor en ese grupo de pacientes (23 vs. 6 % y 11 vs. 0 %, respectivamente)<sup>22</sup>.

Un estudio realizado en Francia con 58 pacientes ingresados a unidades de cuidados intensivos por síndrome respiratorio de asociado a COVID-19 describió complicaciones neurológicas en el 14 % de los sujetos al momento del ingreso a la unidad cerrada y en el 67 %, cuando se detuvo la sedación y el bloqueo neuromuscular. La mayoría de ellos tuvo agitación o síndrome confusional. De los pacientes que habían sido dados de alta al momento de la publicación del artículo, 15/45 (33 %) habían tenido un síndrome disejecutivo que consistía en falta de atención, desorientación o movimientos mal organizados en respuesta al comando<sup>23</sup>.

Sin embargo, la evidencia disponible sobre predictores de mortalidad en pacientes con COVID-19 aún no es concluyente. En los pacientes con cuadros graves, con necesidad de oxigenoterapia complementaria y cambios radiológicos, la edad y el desarrollo de SDRA se asociaron con mayor mortalidad. Otros factores de riesgo menos constantemente identificados fueron la presencia de comorbilidades (tumores malignos, afecciones cardíacas, enfermedades pulmonares), la obesidad, la elevación del dímero D, los niveles más bajos de oxígeno y la necesidad de ARM<sup>24</sup>.

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), el tiempo de recuperación puede ser de alrededor de dos semanas para los casos de enfermedad leve, y de tres a seis semanas para los graves<sup>25</sup>.

### Laboratorio

El recuento de glóbulos blancos puede ser variable, pero la linfopenia parece ser el hallazgo de laboratorio más común, junto a la elevación de la proteína C reactiva y la lactato-deshidrogenasa (ver Tabla 2)<sup>1</sup>. En los pacientes graves se han visto niveles más elevados de dímero D, LDH, ferritina, procalcitonina y eritrosedimentación<sup>5,15,26</sup>. Las enzimas hepáticas son comúnmente afectadas de forma leve, y este hallazgo no parece tener valor pronóstico. Si bien la linfopenia y el dímero D fueron vinculados con un mal pronóstico, el reporte del *Centro para la Medicina Basada en la Evidencia de la Universidad de Oxford* señala que esta asociación no está claramente establecida<sup>24</sup>.

**Tabla 2.** Resultados del meta-análisis de la prevalencia de alteraciones de laboratorio más frecuentes en pacientes con diagnóstico de COVID-19. Fuente: Fu L, et al. J Infect. 2020 Apr 10;S0163-4453(20)30170-5. Notas: IC: intervalo de confianza; LDH: lactato-deshidrogenasa; PCR: proteína C reactiva; \* I<sup>2</sup> indica el grado de heterogeneidad.

| Hallazgos de laboratorio | Prevalencia % (IC 95 %) | I <sup>2</sup> (%)* |
|--------------------------|-------------------------|---------------------|
| PCR elevada              | 68,6 (58,2 a 78,2)      | 88                  |
| Linfopenia               | 57,4 (44,8 a 69,5)      | 95                  |
| LDH aumentada            | 51,6 (31,4 a 71,6)      | 93                  |

### Imágenes

Los hallazgos más comunes encontrados en la radiografía fueron la consolidación y las opacidades en vidrio esmerilado, con distribuciones bilateral, periférica y predominando en la zona pulmonar inferior<sup>27,28</sup>. En una serie de casos, las alteraciones radiográficas no estaban presentes al momento del diagnóstico en 20/64 (31 %) de los pacientes, aunque 7/20 (35 %) desarrollaron

anomalías durante el seguimiento. Además, se documentó que el grado de afectación pulmonar aumenta con el transcurso de la enfermedad, alcanzando el pico de severidad a los 10 o 12 días después del inicio de los síntomas<sup>27</sup>.

Si bien a la fecha no se identificaron imágenes que sean específicas del agente causal, las lesiones que pueden observar con más frecuencia en la tomografía de tórax (TC) incluyen las lesiones en vidrio esmerilado, hallazgo muy frecuente en las patologías virales, acompañado o no de consolidación (ver Tabla 3)<sup>1</sup>. La neumonía suele ser bilateral, con lesiones periféricas y afectación de los lóbulos inferiores. Las linfadenopatías y el compromiso pleural son menos frecuentes<sup>27</sup>.

**Tabla 3.** Resultados del meta-análisis de la prevalencia de alteraciones más frecuentes en la tomografía de tórax de pacientes con diagnóstico de COVID-19. Fuente: Fu L, et al. J Infect. 2020 Apr 10;S0163-4453(20)30170-5. Notas: IC: intervalo de confianza; \*I<sup>2</sup> indica el grado de heterogeneidad.

| Hallazgos tomográficos          | Prevalencia % (IC 95 %) | I <sup>2</sup> (%)* |
|---------------------------------|-------------------------|---------------------|
| Infiltrado en vidrio esmerilado | 80,0 (67,3 a 90,4)      | 97                  |
| Neumonía bilateral              | 73,2 (63,4 a 82,1)      | 94                  |
| Afectación más tres lóbulos     | 57,3 (42,6 a 71,4)      | 87                  |

Una revisión sistemática que incluyó cuatro estudios realizados en China con un total de 1286 pacientes que fueron tamizados para COVID-19 mediante el uso de TC y prueba de reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR, por sus iniciales en inglés), estimó que la TC tiene buena sensibilidad para detectar cambios asociados a la enfermedad (95 %, IC 95 % 93 a 97), aunque su especificidad es pobre (9 %, IC 95 % 2 a 34), al igual que sus coeficientes de probabilidad (*Likelihood ratio*, en la bibliografía en inglés) positivo y negativo (1,10 [IC 95 % 0,90 a 1,20] y 0,49 [0,10 a 2,33] respectivamente)<sup>29</sup>. Por este motivo, no se recomienda su uso de manera rutinaria para el diagnóstico de pacientes con sospecha de COVID-19, sobre todo teniendo en cuenta los riesgos de la radiación y la potencial transmisión intrahospitalaria de la infección, por contaminación de los ambientes.

### Precauciones en la interpretación de los resultados

Cabe destacar que la evidencia resumida en este estudio tiene limitaciones dadas por la variabilidad en los criterios de inclusión de los participantes en cada estudio. Las características de los participantes con diagnóstico de COVID-19 pueden variar significativamente entre un estudio y otro, de acuerdo a la intensidad de las políticas locales de uso de las pruebas de rastreo, incluso en un mismo distrito en distintos momentos de la pandemia. Así, las prevalencias reportadas de cada hallazgo clínico deben ser tomadas con cautela, pues cuanto más amplia sea la estrategia de pesquisa con pruebas diagnósticas en la población general o en contactos de casos sintomáticos, habrá mayor proporción de pacientes asintomáticos identificados como COVID-19 positivos, lo cual incide directamente en la estimación de la prevalencia del mismo, y sin dudas contribuye a la enorme heterogeneidad observada en los meta-análisis. Por el contrario, cuanto más restrictivas sean las indicaciones de realizar detección de ARN viral, se observará mayor proporción de hallazgos positivos, porque la mayoría de los pacientes deberán haber cumplido con determinados criterios clínicos (combinación de síntomas y/o signos) para recibir las pruebas de diagnóstico.

## Conclusiones

Lamentablemente, la COVID-19 no ha mostrado una forma homogénea de presentación, y los organismos sanitarios en el mundo han modificado varias veces los criterios de definición de pacientes con sospecha de padecerla. Mientras crece el número de afectados, van aumentando los diferentes síndromes de presentación. El agente etiológico es uno solo, pero la gran variedad de características de los huéspedes susceptibles y las dinámicas sociales en las que éstos se desenvuelven parecen asegu-

rar una gran variedad de formas clínicas. Por otro lado, los datos que aportan los estudios disponibles son muy heterogéneos y se ha detectado alto riesgo de sesgo de publicación para algunos desenlaces, como por ejemplo la fiebre, lo que dificulta la toma de decisiones basada en evidencia científica.

Mientras el virus SARS-CoV-2 amenaza al mundo y pone en jaque el estilo de vida de todos sus habitantes, queda mucho por conocer para lograr comprenderlo y neutralizar sus efectos a nivel individual y poblacional.

## Referencias

1. Fu L, Wang B, Yuan T, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: A systematic review and meta-analysis. *J Infect.* 2020;S0163-4453(20):30170–5. Available from: 10.1016/j.jinf.2020.03.041.
2. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497–506. Available from: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
3. Gudbjartsson DF, Helgason A, Jonsson H, et al. Spread of SARS-CoV-2 in the Icelandic Population. *N Engl J Med.* 2020;NEJMoa2006100. Available from: 10.1056/NEJMoa2006100.
4. Pan F, Ye T, Sun P, et al. Time Course of Lung Changes On Chest CT During Recovery From 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) Pneumonia. *Radiology.* 2020;200370. Available from: 10.1148/radiol.20200370.
5. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382(18):1708–1720. Available from: 10.1056/NEJMoa2002032.
6. Giacomelli A, Pezzati L, Conti F, et al. Self-reported olfactory and taste disorders in SARS-CoV-2 patients: a cross-sectional study. *Clin Infect Dis.* 2020;ciaa330. Available from: 10.1093/cid/ciaa330.
7. Spinato G, Fabbris C, Polesel J, et al. Alterations in Smell or Taste in Mildly Symptomatic Outpatients With SARS-CoV-2 Infection. *JAMA.* 2020;p.e206771. Available from: 10.1001/jama.2020.6771.
8. Cheung KS, Hung IF, Chan PP, et al. Gastrointestinal Manifestations of SARS-CoV-2 Infection and Virus Load in Fecal Samples from the Hong Kong Cohort and Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology.* 2020;S0016-5085(20):30448–0. Available from: 10.1053/j.gastro.2020.03.065.
9. Lin L, Jiang X, Zhang Z, et al. Gastrointestinal Symptoms of 95 Cases With SARS-CoV-2 Infection. *Gut.* 2020;69(6):997–1001. Available from: 10.1136/gutjnl-2020-321013.
10. Sachdeva M, Gianotti R, Shah M. Cutaneous Manifestations of COVID-19: Report of Three Cases and a Review of Literature. *J Dermatol Sci.* 2020;S0923-1811(20):30149–3. Available from: 0.1016/j.jdermsci.2020.04.011.
11. Casas CG, Català A, Carretero-Hernández G, 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; Available from: 10.1111/bjd.19163.
12. Alramthan A, Aldaraji W. A case of COVID-19 presenting in clinical picture resembling chilblains disease. First report from the Middle East. *Clinical and Experimental Dermatology.* 2020; Available from: 10.1111/ced.14243;https://dx.doi.org/10.1111/ced.14243.
13. Mazzota F, Troccoli T. Acute Acro-Ischemia In The Child At The Time Of Covid-19: Case report; 2020. Available from: https://www.fip-ifp.org/wp-content/uploads/2020/04/acroischemia-ENG.pdf [Last access: 2020-05-12].
14. Alramthan A, Aldaraji W. A Case of COVID-19 Presenting in Clinical Picture Resembling Chilblains Disease. First Report From the Middle East. *Clin Exp Dermatol.* 2020; Available from: 10.1111/ced.14243.
15. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020;323(11):1061–1069. Available from: 10.1001/jama.2020.1585.
16. Gold JAW, Wong KK, Szablewski CM, et al. Characteristics and Clinical Outcomes of Adult Patients Hospitalized with COVID-19 — Georgia, March 2020. *MWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69(18):545–550. Available from: 10.15585/mmwr.mm6918e1.
17. Aggarwal S, Garcia-Telles N, Aggarwal G, et al. Clinical Features, Laboratory Characteristics, and Outcomes of Patients Hospitalized With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Early Report From the United States. *Diagnosis (Berl).* 2020;7(2):91–96. Available from: 10.1515/dx-2020-0046.
18. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA.* p. e206775. Available from: 10.1001/jama.2020.6775.
19. Cao J, Tu WJ, Cheng W, et al. Clinical Features and Short-term Outcomes of 102 Patients with Corona Virus Disease. *Clin Infect Dis.* 2020;ciaa243. Available from: 10.1093/cid/ciaa243.
20. Arentz M, Yim E, Klaff L, et al. Characteristics and Outcomes of 21 Critically Ill Patients With COVID-19 in Washington State. *JAMA.* 2020;323(16):1612–1612. Available from: 10.1001/jama.2020.4326.
21. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, et al. Confirmation of the High Cumulative Incidence of Thrombotic Complications in Critically Ill ICU Patients With COVID-19: An Updated Analysis. *Thromb Res.* 2020;S0049-3848(20):30157–2. Available from: 10.1016/j.thromres.2020.04.041.
22. Inciardi RM, Adamo M, Lupi L. Characteristics and Outcomes of Patients Hospitalized for COVID-19 and Cardiac Disease in Northern Italy. *Eur Heart J.* 2020;ehaa388. Available from: 0.1093/eurheartj/ehaa388.
23. Helms J, Kremer S, Merdji H, et al. Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection. *N Engl J Med.* 2020;NEJMc2008597. Available from: 10.1056/NEJMc2008597.
24. Kernohan A, Boath A, Calderon M, et al. COVID-19 patients with radiological changes on admission; 2020. Available from: https://www.cebm.net/covid-19/mortality-in-covid-19-patients-with-radiological-changes-on-admission/ [Last access: 2020-05-12].
25. Website. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19); 2020. Available from: ho.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf [Last access: 2020-05-12].
26. Goyal P, Choi JJ, Pinheiro LC, et al. Clinical Characteristics of Covid-19 in New York City. *N Engl J Med.* 2020;NEJMc2010419:32302078. Available from: 10.1056/nejmc2010419.
27. Wong HYF, Lam HYS, Fong AHT, et al. Frequency and Distribution of Chest Radiographic Findings in COVID-19 Positive Patients. *Radiology.* 2019;p. 201160. Available from: 10.1148/radiol.2020201160.
28. Lomoro P, Verde F, Zerboni F. COVID-19 Pneumonia Manifestations at the Admission on Chest Ultrasound, Radiographs, and CT: Single-Center Study and Comprehensive Radiologic Literature Review. *Eur J Radiol Open.* 2020;7:00231. Available from: 0.1016/j.ejro.2020.100231.
29. Huang EPC, Sung CW, Chen CH, et al. Can Computed Tomography Be a Primary Tool for COVID-19 Detection? Evidence Appraisal Through Meta-Analysis. *Crit Care.* 2020;24(1):193. Available from: 10.1186/s13054-020-02908-4.

