

## Caracterización clínico-epidemiológica de pacientes pediátricos infectados por el coronavirus SARS-CoV-2 en Santiago de Cuba

Clinical-epidemiological characterization of pediatric patients infected with SARS-CoV-2 in Santiago de Cuba province

Erlis Mengana López<sup>1\*</sup> <http://orcid.org/0000-0003-3818-3511>

YofaidyPérez Medina<sup>2</sup> <http://orcid.org/0000-0001-7136-896X>

Delia Portuondo Kindelán<sup>3</sup> <http://orcid.org/0000-0002-5278-6418>

Dennis Domínguez Redondo<sup>1</sup> <http://orcid.org/0000-0002-7751-4048>

Rafael Álvarez Lambert<sup>4</sup> <http://orcid.org/0000-0001-5420-7013>

Yasmany Rodríguez Aguirre<sup>5</sup> <http://orcid.org/0000-0003-4856-802>

<sup>1</sup>Hospital Infantil Norte Docente “Juan de la Cruz Martínez Maceira”. Santiago de Cuba, Cuba.

<sup>2</sup>Dirección Provincial de Salud. Santiago de Cuba. Cuba.

<sup>3</sup>Hospital “Alberto Fernández Montes de Oca”. San Luis, Santiago de Cuba, Cuba.

<sup>4</sup>Policlínico Luis Ramírez Betancourt. El Cobre, Santiago de Cuba, Cuba.

<sup>5</sup>Hospital Infantil Sur “Antonio María Béguez César”. Santiago de Cuba, Cuba.

\*Autor para la correspondencia: [erlisdz@gmail.com](mailto:erlisdz@gmail.com)

### RESUMEN

**Introducción:** El mundo se encuentra inmerso en buscar una solución al flagelo que azota a la humanidad, el nuevo coronavirus que está cobrando miles de vidas. En el Hospital Militar “Dr. Joaquín Castillo Duany” de Santiago de Cuba se hospitalizan los niños con COVID-19 procedentes de tres provincias orientales: Granma, Guantánamo y Santiago de Cuba.

**Objetivo:** Caracterizar desde el punto de vista clínico-epidemiológico a pacientes pediátricos infectados por el coronavirus SARS-CoV-2 en Santiago de Cuba.

**Presentación de casos:** En la serie estudiada predominaron los pacientes procedentes de Santiago de Cuba (60,0 %), el grupo de edad entre 6 y 10 años (40 %) y el sexo masculino (80 %). La persistencia de los síntomas transcurrió en la primera semana de hospitalización

y los más frecuentes fueron la tos seca y la fiebre. Se puso en práctica el protocolo de tratamiento y 50,0 % presentó reacciones adversas leves; asimismo, en 90,0 % la reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real fue negativa a los 14 días. El 80,8 % fue contacto de pacientes positivos al SARS-CoV-2 y 2 niños (20 %) presentaron neumonía bacteriana como complicación.

**Conclusiones:** La COVID-19 en la población pediátrica de la región oriental no es problema de salud en cuanto a morbilidad y mortalidad, pero sí es fuente de contagio para los adultos. A los 14 días de estadía hospitalaria la reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real es negativa y se reafirma que una de las formas de transmisión de la enfermedad es de hombre a hombre.

**Palabras clave:** enfermedad infecciosa; SARS-CoV-2; Santiago de Cuba; niños.

## ABSTRACT

**Introduction:** The world is currently immersed in looking for a solution to the scourge that is ravaging humanity: the new coronavirus which is taking thousands of lives, in spite of the efforts carried out and the strategies implemented by the different governments.

**Objective:** To characterize from the clinical-epidemiological point of view pediatric patients infected by SARS-CoV-2.

**Cases presentation:** In the series of cases predominated patients coming from Santiago de Cuba province (60%), the age group of 6 to 10 years and the masculine sex (40 and 80%, respectively). The persistence of the symptoms took place in the first week in hospital and the most frequent symptoms were dry cough and fever. It was implemented the protocol for treatment and 50.0% of the patients presented slight adverse reactions; likewise, in 90.0% of the cases the polimerase's chain reaction in real time was negative after 14 days. The 80.8% of the cases were contacts of patients positive to SARS-CoV-2 and 2 of them presented bacterial pneumonia as a complication.

**Conclusions:** COVID-19 does not represent a health problem in the pediatric population of the Eastern zone in terms of mobility and morbidity, but it is a source of infection for adults. It has been proved that after 14 days of hospital stay the PCR in real time is negative and it is confirmed that one of the transmission ways of the disease is person to person.

**Keywords:** infectious diseases; SARS-CoV-2; Santiago de Cuba; children.

Recibido: 04/06/2020

Aceptado: 22/06/2020

## Introducción

En los momentos actuales el SARS-CoV-2, microorganismo que ocasiona la pandemia que sufre la humanidad, no es aun completamente conocido para los profesionales de la salud, por su gran parecido a los virus que hicieron su aparición en Asia y el Medio Oriente en los años 2002-2003 y 2012, se tuvo en consideración el comportamiento epidemiológico y su asociación clínica para poder tener un modelo de actuación contra este flagelo, por lo que los científicos al estudiar su genoma, aún no bien determinado, encontraron similitud en 90 % aproximadamente a estos virus (SARS y MERS).<sup>(1,2,3,4)</sup>

En el momento de redactar este trabajo (marzo 2020), en el mundo están confirmados más de 4 308 809 personas y de ellos han fallecidos más de 296 680, para una letalidad de 6,88 %. En Cuba, se han confirmado más de 1840 casos con 79 fallecidos, para una letalidad de 4,29 %. Hasta la fecha, 189 niños se han infectado con el SARS-CoV-2, sin tener que lamentar fallecidos.

Esta pandemia está propiciando el deceso de miles de personas, la interrupción del desarrollo económico y el abandono escolar, entre otros, que tiene como efecto en algunos países el colapso de los hospitales, la incapacidad de las unidades de atención a los pacientes graves y el contagio del personal de salud, por ejemplo, en Ecuador, han tenido que lamentar el fallecimiento de más de 80 profesionales por estas causas.<sup>(1,2,3)</sup>

Los niños, que siempre han sido una población con características especiales por la composición de su sistema inmunológico en la primera etapa de la vida y con un metabolismo acelerado por su crecimiento y maduración tisular, en esta ocasión, no ha sido la población más vulnerable; no obstante, en Cuba, la vigilancia epidemiológica estricta y las estrategias tomadas por el Sistema Nacional de Salud, ha permitido identificar y realizar un análisis clínico-epidemiológico en esta población; por estas razones y por la pobre o escasa información que existe de la COVID-19 en los niños, los autores realizan esta investigación y plantean como problema científico: cómo contribuir a disminuir la morbilidad, la mortalidad y la transmisibilidad en los niños con infección por el virus SARS-CoV-2. Consecuentemente, el objetivo del trabajo es caracterizar desde el punto de vista

clínico-epidemiológico a pacientes pediátricos infectados por el coronavirus SARS-CoV-2 en Santiago de Cuba.

### Presentación de casos

La figura 1 muestra los pacientes con COVID-19 en la población cubana. Se aprecia mayor frecuencia en los adultos en relación con los niños, expresado numéricamente en 1651 adultos y 189 niños para un total de 1840 (89,7 y 10,3 %, respectivamente).

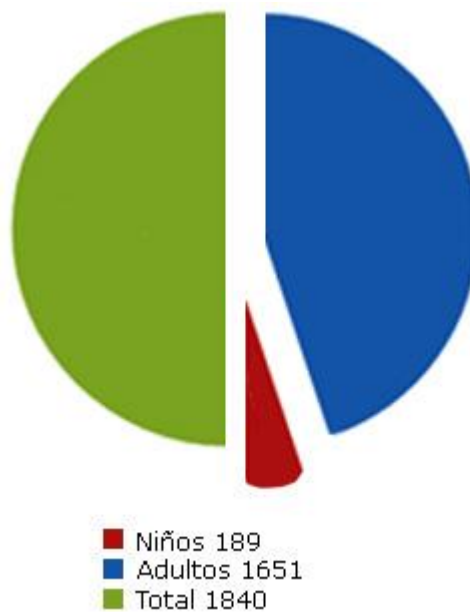


Fig. 1 - Pacientes con COVID-19 en la población cubana (marzo 2020).

Hasta la fecha referida, 189 de los casos con COVID-19 en Cuba eran niños. Solo 10 de ellos (5,3%) fueron ingresados en el Hospital Militar “Dr. Joaquín Castillo Duany” de Santiago de Cuba, donde se hospitalizan los niños de tres provincias orientales: Granma, Guantánamo y Santiago de Cuba.

Teniendo en cuenta la distribución de niños infectados con el SARS-COV-2 en la región oriental, el mayor número correspondió a la provincia de Santiago de Cuba 6 (60,0 %) afectados, seguida por Granma y Guantánamo con una casuística menor.

En la distribución de los pacientes de la serie (tabla) predominaron el sexo masculino con 8 (80,0 %) pacientes y el grupo de edad entre 6-10 años con 4 (40,0 %) niños.

Tabla - Pacientes según edad y sexo

Grupo de edad (años)	Sexo					
	Femenino		Masculino		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%
0-1	-	-	2	20,0	2	20,0
2-5	-	-	2	20,0	2	20,0
6-10	2	20,0	2	20,0	4	40,0
11 y más			2	20,0	2	20,0
Total	2	20,0	8	80,0	10	100,0

De los 10 niños hospitalizados, 8 presentaron manifestaciones respiratorias (80,0 %) y el resto se comportó de forma asintomática. De los 8 pacientes infectados que tuvieron síntomas (Fig. 2), la fiebre y la tos seca fueron las manifestaciones respiratorias más frecuentes (3 niños con fiebre y 3 con tos seca) acompañadas de otros síntomas como cefalea, disnea y secreción nasal, pero con menor frecuencia. Un niño presentó 3 síntomas en un mismo momento: cefalea, tos seca y disnea.

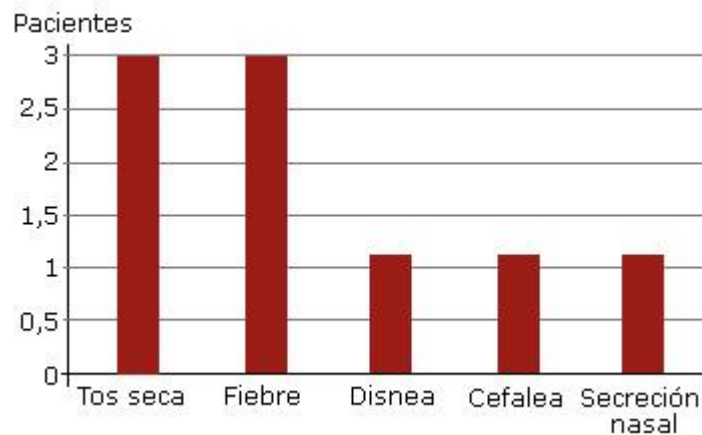


Fig. 2 – Distribución de pacientes según síntomas.

De los 8 pacientes que manifestaron síntomas, en 6 persistieron las manifestaciones respiratorias en la primera semana (75,0 %) y la edad de mayor incidencia estuvo en el rango de los 2-10 años con 4 (66,6 %) pacientes.

A partir de los 14 días de estadía hospitalaria, la reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (PCR-TR) resultaba negativa, igualmente, en un niño los resultados fueron negativos a los 24 días (10,0 %). El paciente fue el primer niño que estuvo ingresado y se inició el protocolo de actuación al quinto día de estadía hospitalaria. Estos protocolos se pusieron en práctica en todos los pacientes hospitalizado.

A los menores de 3 años de edad, se les administraron los retrovirales, como la kaletra (lopinavir y ritonavir) y la cloroquina; mientras que, a los mayores de 3 años, se le añadió el interferón alfa 2b. Estos se cumplieron durante 14 días (kaletra e interferon alfa 2b) en los 10 niños hospitalizados y se observaron reacciones adversas leves con la administración de la kaletra (diarreas en 3 pacientes) y fiebre en 6 niños después de la administración del interferón alfa 2b.

En 2 (20,0 %) pacientes, uno de un año y otro de 12, se diagnosticó neumonía bacteriana. En general, la evolución de todos los pacientes ingresados fue favorable, sin secuelas y con seguimiento por el área de salud. Los niños infectados no presentaron factores de riesgo ni comorbilidad. Es importante destacar que de los 10 pacientes 8 (80,0 %) fueron contacto de familiares infectados con SARS-CoV-2.

## **Discusión**

La enfermedad COVID-19, nueva para todos, es la pandemia que pone a prueba la inmediatez y la organización de los gobiernos y su sistema de salud; sin embargo, a pesar de los esfuerzos que se están realizando aún no se consigue minimizar los riesgos y daños que esta ocasiona y se hace necesario, a través de las diferentes investigaciones, observar el comportamiento clínico-epidemiológico de los pacientes infectados con SARS-CoV-2.

Los adultos son los de mayor incidencia en cuanto a la morbilidad de esta enfermedad, sin embargo, en los niños la casuística es inferior. Estos resultados son similares a los de todos los países afectados con la pandemia; se debe destacar que la mayor casuística está reflejada en las personas mayores de 60 años y con factores de riesgo o comorbilidades asociadas, como diabetes mellitus, hipertensión arterial, enfermedades cardiovasculares y respiratorias obstructivas crónicas.<sup>(4,5,6)</sup>

En China, país donde se diagnosticaron los primeros casos y es referencia para el mundo por haber sido el epicentro de dicha entidad, los estudios de diferentes investigadores confirman la baja incidencia de pacientes pediátricos en Beijin y en la provincia de Zhejiang, además, en otros estudios epidemiológicos reflejan que del total de pacientes infectados solo el 11,7 % son niños.<sup>(7,8)</sup>

La pediatría como rama de la medicina tiene sus peculiaridades y especificidades, por lo que tiene su esencia en los elementos inmunológicos y anatómicos de sus pacientes que los hacen vulnerables ante las enfermedades infecciosas, específicamente las infecciones por

diferentes virus como influenza y sincitial respiratorio, por citar algunos, sin embargo, en esta pandemia el comportamiento no ha sido el esperado, es muy baja su incidencia, por lo que justificamos que esta enfermedad tiene mayor predisposición en aquellas personas que tiene enfermedades crónicas no transmisibles y de la tercera edad, estas son observaciones que no tienen desde el punto de vista biológico otras explicaciones ni basamento científico, solo es observacional y en algún momento tendrá su explicación por la biología molecular del virus aún no detallada.

Diferentes investigaciones publicadas<sup>(5)</sup> hacen referencia a la enzima convertidora de angiotensina II (ACE2), que se encuentra en pulmón y riñón, como el receptor del nuevo coronavirus, sin embargo, en niños esta enzima está presente pero su madurez y función es pobre o con una composición diferente, elementos que dificulta la replicación del virus puesto que la utilización de esta enzima como receptor es menos afín, lo que puede justificar la menor incidencia de la COVID-19 en niños.

Por último, y la más acertada en la actualidad es la teoría de la inmunosenescencia, que se refiere a la inmadurez y pobre funcionabilidad del sistema inmune de los pacientes pediátricos, que contribuye a presentar una respuesta inespecífica, abierta y modulada ante la presencia de este nuevo coronavirus, por lo que se ha denominado respuesta plástica. En los adultos, es todo lo contrario, la experiencia inmunológica, las pobres opciones de su sistema inmune a posibilidades más abarcadoras o con diversidad en su forma de manifestarse ante la COVID-19, hace posible que su respuesta sea exagerada, traducida en tormentas de citocinas y con su complicación más temida el llamado pulmón líquido y en este caso se diría que no son tan líquidos sino fibróticos.<sup>(4,5,6)</sup>

En el Hospital Militar “Dr. Joaquín Castillo Duany” se hospitalizan los niños de tres provincias orientales, Granma, Guantánamo y Santiago de Cuba, que al establecer la comparación de los ingresados con el resto del país la casuística es pobre, solo 10 niños se infectaron en el tiempo de estudio para 5,3 % contra 179 en el resto del país. En esta investigación, por el tiempo en que transcurre, es difícil mostrar una incidencia que sea expresión de las características clínico-epidemiológicas en la edad pediátrica.

Se demuestra una baja incidencia de la enfermedad en las provincias orientales en relación con las del occidente y centro de Cuba, comportamiento que puede estar dado por una mayor afluencia de turistas extranjeros y cubanos residentes en otros países, que provenían de regiones que tenían la presencia del virus, situación que históricamente es más frecuente en las regiones del occidente y centro del país. Santiago de Cuba recibe turistas, pero con

menor frecuencia que otras regiones como por ejemplo, La Habana, Matanzas y Ciego de Ávila.

La baja incidencia de la enfermedad en las provincias orientales es similar a los resultados encontrados en una región aledaña a Wuhan, donde solo se registraron 6 niños infectados a diferencia de los 2143 que se infectaron en la ciudad del epicentro. Este comportamiento lo atribuyen al menor comercio de esa región y el pobre movimiento de la población que se encuentra entre 14 a 34 km del centro de Wuhan.<sup>(7,8)</sup>

En este sentido, puntualizamos que Santiago de Cuba fue la provincia con mayor incidencia de niños con COVID-19, en relación con los que ingresaron en el Hospital Militar procedentes de Granma y, Guantánamo, hecho que puede deberse a que es Santiago la segunda provincia más poblada de Cuba.

Los pacientes en pediatría históricamente han presentado mayor vulnerabilidad frente a las enfermedades infecciosas en los primeros 5 años de vida, sin embargo, existen algunas enfermedades como la varicela que son menos graves en esa etapa de la vida y con este nuevo coronavirus, el comportamiento clínico epidemiológico es similar, ejemplo es el que se demuestra en este estudio donde los pacientes que presentaron mayor incidencia son los de 6-10 años y del sexo masculino. En el análisis de este comportamiento se reflexiona sobre la vulnerabilidad de los varones en relación con el sexo femenino, observación que se demuestra en la mayoría de las enfermedades infecciosas en la infancia. En investigaciones realizadas en la ciudad de Wuhan, los autores declaran que los pacientes de 7 años y del sexo masculino son los más infectados.<sup>(8,9)</sup>

Es frecuente en esta nueva enfermedad encontrar en los niños formas asintomáticas o con síntomas leves, sin embargo, es una rareza las formas moderadas y graves de la enfermedad, de modo que los resultados de este estudio se corresponden con las fuentes revisadas, donde refieren que hasta el momento es más frecuente encontrar niños asintomáticos y con síntomas leves que los graves. Esta forma de reflejarse la enfermedad en los pacientes de edad pediátrica debe tener alguna relación con el desarrollo y composición de su sistema inmunológico, por lo que se continúan estudios para poder justificar este comportamiento, aunque en las epidemias anteriores del SARS y el MERS fue similar.<sup>(6,7,8,9)</sup>

De los 8 niños de nuestra serie que presentaron síntomas, las manifestaciones respiratorias de mayor frecuencia fueron la fiebre y la tos seca, además hubo un paciente con síntomas como cefalea, secreción nasal y disnea, resultados que se corresponden con estudios realizados en China y en España.<sup>(5,6,7,8,9,10)</sup>



En diferentes investigaciones no se precisa sobre el tiempo de aparición y persistencia de los síntomas, pero en el análisis de este estudio se observa que de los 8 pacientes que se encontraban sintomáticos, 5 tuvieron manifestaciones respiratorias en la primera semana después del diagnóstico de la enfermedad. Este resultado coincide con los de estudios realizados en España, donde es en la primera semana después del diagnóstico que el mayor número de los pacientes presentaron síntomas, relación esta que puede estar establecida por el momento de la replicación y mayor carga viral, aunque no se ha podido demostrar esta posibilidad desde el análisis científico.<sup>(5,6,7,8,9,10,11,12)</sup>

En nuestra casuística, a partir de los 14 días de estadía el PCR-TR en el 90, 0 % de los pacientes fue negativo, al igual que en los estudios realizados por España y China. Esto permite establecer un sistema de vigilancia para propiciar intervenciones oportunas en este periodo de la enfermedad y evitar la propagación de la infección.<sup>(7,8,9,10,11,12,13)</sup>

Los protocolos de actuación para la atención de la COVID-19 en niños, se establecieron por el Grupo Nacional de Pediatría teniendo como referencia las actuaciones de las diferentes regiones del mundo que se encuentran atravesando la pandemia. En Cuba, los medicamentos, varios de producción nacional, se emplean desde el inicio de los síntomas o el diagnóstico, con resultados efectivos; no obstante, la vigilancia farmacológica sigue siendo crucial en todos los casos. Pocos pacientes presentaron reacciones adversas, con la kaletra y el interferon alfa 2b recombinante; dichas reacciones son conocidas y están descritas en las bibliografías consultadas, por lo que fueron leves, según la terminología establecida por la Organización Mundial de la Salud y la codificación establecida por *Adverse Reaction Terminology* (ART), por tanto, no fue necesaria la intervención de emergencia para asistir a los afectados ni necesidad de suspender en ningún momento los medicamentos indicados.<sup>(13,14,15,16,17)</sup>

Los hallazgos de esta investigación se corresponden con los obtenidos en China y Estados Unidos que reflejan la poca casuística de pacientes complicados.<sup>(10,11,12,13,14)</sup>

Todos los pacientes integrantes del estudio evolucionaron favorablemente, pues están de alta y sin secuelas, con seguimiento por su área de salud y en aislamiento social, ya que aún no se constata la posibilidad de que esta enfermedad cree inmunidad permanente que permita la no reinfección, por lo que hay que continuar con las medidas higiénicas y epidemiológicas establecidas por el Sistema Nacional de Salud.<sup>(14,15,16,17)</sup>

Se concluye que la COVID-19 en la población pediátrica de la región oriental no constituye un problema de salud en cuanto a su morbilidad y mortalidad, pero sí es fuente de contagio

para los adultos. Se comprobó que a los 14 días de estadía hospitalaria la reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real resulta negativa y se reafirma que una de las formas de transmisión de la enfermedad es de hombre a hombre.

### Referencias bibliográficas

1. Llop Hernández A, Valdés-Dápena Vivanco MM, Zuazo Silva JL. En: Llop Hernández A, editor. Microbiología y parasitología médicas. Coronavirus. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2001. p. 321-5.
2. Forni D, Cagliani R, Clerici M. Molecular Evolution of Human Coronavirus Genomes. Trends Microbiol. 2016;25(1):35-48. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tim.2016.09.001>
3. Chen Y, Liu Q, Guo D. Coronaviruses: genome structure, replication, and pathogenesis. J Med Virol. 2020 [acceso 09/05/2020];92:418-423. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/jmv.25681>
4. Li F, Li W, Farzan M, Harrison SC. Structure of SARS coronavirus spike receptor-binding domain complexed with receptor. Science. 2005 [acceso 09/05/2020]; 309(5742):1864-8. Disponible en: <https://science.sciencemag.org/content/309/5742/1864>
5. Han Q, Lin Q, Jin S, You L. Coronavirus 2019-nCoV: A brief perspective from the front line. J Infect. 2020 [acceso 09/05/2020];80(2020):373-377. Disponible en: [https://www.clinicalkey.es/service/content/pdf/watermarked/1-s2.0-S0163445320300876.pdf?locale=es\\_ES&searchIndex=](https://www.clinicalkey.es/service/content/pdf/watermarked/1-s2.0-S0163445320300876.pdf?locale=es_ES&searchIndex=)
6. Hellewell J, Abbott S, Gimma A, Bosse NI, Jarvis CI, Russell TW, *et al.* Feasibility of controlling COVID-19 outbreaks by isolation of cases and contacts. Lancet Glob Health. 2020 [acceso 09/05/2020];8(4):88-96. Disponible en: [https://www.clinicalkey.es/service/content/pdf/watermarked/1-s2.0-S2214109X20300747.pdf?locale=es\\_ES&searchIndex=](https://www.clinicalkey.es/service/content/pdf/watermarked/1-s2.0-S2214109X20300747.pdf?locale=es_ES&searchIndex=)
7. Chih ChL, Tzu PSh, Wen ChK, Hung JT, Po H. Severe acute respiratory síndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges. Int J Antimicrob Agents. 2020 [acceso 09/05/2020];55(3): 1-9. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0924857920300674>
8. Liu W. Detection of Covid-19 in children *in early January 2020 in Wuhan, China.* NEJM. 2020 [acceso 28/05/2020];382:14. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMc2003717?articleTools=true>

9. Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J Autoimmun.* 2020 [acceso 28/05/2020];109:102433. Disponible en: [https://www.clinicalkey.es/service/content/pdf/watermarked/1-s2.0-S0896841120300469.pdf?locale=es\\_ES&searchIndex=](https://www.clinicalkey.es/service/content/pdf/watermarked/1-s2.0-S0896841120300469.pdf?locale=es_ES&searchIndex=)
10. Dong Y, Mo X, Hu Y. Epidemiological Characteristics of 2143 Pediatric Patients With 2019 Coronavirus Disease in China. *J Pediatr.* 2020. Epub: 2020 May 17. doi: 10.1542/peds.2020-0702.
11. Chen ZM, Fu JF, Shu Q, Chen Y, Hua Ch, Li F. *et al.* Diagnosis and treatment recomendations for pediatric respiratory infection caused by the 2019 novel coronavirus. *Rev Mundial Pediatr.* 2020 [acceso 28/05/2020];1-7. Disponible en: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s12519-020-00345-5.pdf>
12. Sun P, Lu X, Xu C, Sun W, Pan B. Understanding of COVID-19 based on current evidence. *J Med Virol.* 2020 [acceso 28/05/2020];92:548-51. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/jmv.25722>
13. Sohrabi C, Alsafi Z, O'Neill N, Khan M, Kerwan A, Al-Jabir A, *et al.* World Health Organization declares Global Emergency: A review of the 2019 Novel Coronavirus (COVID-19). *Int J Surg.* 2020 [acceso 28/05/2020];76:71-6. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1743919120301977>
14. Castro-Sansores CJ, Góngora-Biachi RA. Síndrome respiratorio agudo severo: la primera epidemia del siglo XXI. *Rev Biomed.* 2003 [acceso 28/05/2020];14(2):89-100. Disponible en: <http://revistabiomedica.mx/index.php/revbiomed/article/view/346/358>
15. Yao TT, Qian JD, Zhu WY, Wang Y, Wang GQ. A Systematic Review of Lopinavir Therapy for SARS Coronavirus and MERS Coronavirus-A Possible Reference for Coronavirus Disease-19 Treatment Option. *J Med Virol.* 2020 [acceso 28/05/2020];92:556-563. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/jmv.25729>
16. Sheahan TP, Sims AC, Leist SR, Schäfer A, Won J, Brown AJ, *et al.* Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. *Nat Commun.* 2020 [acceso 28/05/2020];11(1):1-14. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41467-019-13940-6.pdf>
17. Meritet JF, Maury C, Tavey MG. Induction of tolerance to recombinant therapuetic proteins. *J Interferon Cytokines Res.* 2004 [acceso 28/05/2020];21(12):1031-8. Disponible en: <https://www.liebertpub.com/doi/pdf/10.1089/107999001317205150>

### Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses respecto al trabajo.

### Declaración de contribución autoral

*Erlis Mengana López*: análisis, discusión de los resultados y diseño de la investigación. Aprobación de la versión que se publicara.

*Yofaidy Pérez Medina*: revisión de las referencias bibliográficas. Aprobación de la versión que se publicara.

*Delia Portuondo Kindelán*: revisión de las historias clínicas. Aprobación de la versión que se publicara.

*Dennis Domínguez Redondo*: revisión de las historias clínicas. Aprobación de la versión que se publicara.

*Rafael Álvarez Lambert*: cálculos matemáticos. Aprobación de la versión que se publicara.

*Yasmany Rodríguez Aguirre*: redacción de la publicación. Aprobación de la versión que se publicara.