

GUÍA RÁPIDA	KERALTY
TRASPLANTE CARDIACO FRENTE A LA PANDEMIA SARS COV-2	V0 Abril 2020

JUSTIFICACIÓN

La emergencia del coronavirus y la pandemia del SARS CoV-2 genera la necesidad de adaptar a la situación actual procedimientos como el trasplante cardiaco. Requiriendo una evaluación acuciosa de los riesgos, beneficios, la proporcionalidad del uso del recurso, y el reconocimiento de las dificultades en tiempos donde hay sobreocupación de las unidades de cuidado intensivos y la dificultad en lograr un donante compatible COVID negativo. Por lo que se presenta la necesidad de generar recomendaciones actualizadas frente a los cambios generados por el coronavirus en Colombia y sus implicaciones en la práctica.

OBJETIVOS

Proporcionar recomendaciones actualizadas frente a los procesos relacionados con el trasplante cardiaco: evaluación pre-trasplante, trasplante y seguimiento del mismo. Frente a la situación global de pandemia por coronavirus.

METODOLOGIA

Adopción de la Guía de la Sociedad Internacional de Trasplante de Corazón y Pulmón con respecto a la pandemia de SARS CoV-2, Revisada. 15 de abril de 2020.

Un grupo internacional de miembros de ISHLT que representan enfermedades infecciosas, neumología, Cardiología, Cirugía Cardiorácica y Farmacia elegida por la Junta Ejecutiva del ISHLT para discutir preguntas frecuentes relacionadas con la pandemia actual causada por el SARSCoV-2 (virus) que causa la enfermedad COVID-19.

Esta guía es pertinente para los pacientes. con enfermedad pulmonar / trasplante, enfermedad crónica y trasplante, soporte circulatorio mecánico y pulmonar enfermedad vascular.

El conocimiento frente al Covid-19 es dinámico por lo que las recomendaciones de esta guía se basan en la respuesta a preguntas que pueden variar en los próximos tiempos.

PREGUNTAS A RESOLVER Y RECOMENDACIONES

1. Los pacientes con enfermedad pulmonar / cardíaca crónica y trasplante, apoyo circulatorio mecánico y enfermedad vascular pulmonar tienen mayor riesgo de adquirir infección por SARS-CoV-2?

En este momento, se desconoce si poblaciones específicas de pacientes tienen mayor riesgo de infección por SARS-CoV-2. Las series de casos publicadas hasta el momento no sugieren que los receptores de trasplante en particular tengan un mayor riesgo de adquirir el virus. (1) Actualmente, los factores de riesgo son similares a la de cualquier individuo, pero el riesgo puede diferir según la ubicación.

2. Los pacientes con enfermedad pulmonar / cardíaca crónica y trasplante, apoyo circulatorio mecánico y enfermedad vascular pulmonar tienen mayor riesgo de desarrollar enfermedad grave si se infectan por el SARS-CoV-2?

En general, la enfermedad grave por COVID-19 ocurre con mayor frecuencia con el aumento de la edad, en hombres y en aquellos con comorbilidades, particularmente enfermedades cardiovasculares, incluyendo hipertensión, diabetes mellitus, cáncer, enfermedad renal y enfermedades respiratorias crónicas. (2,3) Dentro de la enfermedad severa se tienen como manifestaciones que incluyen neumonitis bilateral y síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) en la mayoría de los casos y una miocardiopatía hasta en un tercio de los casos. (4) Actualmente, no se ha publicado evidencia que sugiere que los receptores de trasplante cardiorácico (o receptores de cualquier órgano sólido) tienen mayor riesgo de desarrollar enfermedad grave por COVID-19 una vez infectados con respecto a la población general.

3. Cómo puedo reducir el riesgo de infección con SARS-CoV-2 en los pacientes en lista de espera o postrasplante cardíaco. ?

a. Minimice las visitas al centro médico:

Durante esta pandemia, recomendamos que los centros minimicen las visitas a las instalaciones médicas a:

Todos los pacientes:

- Ver solo pacientes esenciales en la clínica y reducir el volumen de pacientes que asisten a citas, considerar aplazar visitas ambulatorias para pacientes que están clínicamente bien.
- Implementación de enfoques de telemedicina basados en teléfono o web, según disponibilidad local, para evaluar a los pacientes y detectar síntomas consistentes con COVID-19. El contacto remoto debe anotarse formalmente y ser parte de la historia clínica del paciente.

• ***Para pacientes que asistirán a citas en la clínica u hospital,*** considerar llamadas telefónicas previas a la visita o cuestionarios de evaluación para garantizar que los pacientes no tiene síntomas actuales de COVID-19 y recordarles que alerten al programa antes de presentarse a la clínica o centro médico con síntomas activos para pueden ser debidamente evaluados.

• Pacientes con trasplante de corazón y/o pulmón:

Recomendamos diferir las biopsias de vigilancia de rutina si es clínicamente factible en pacientes con función estable del aloinjerto y un bajo riesgo de rechazo, hasta que los recursos locales y la capacidad lo permitan.

Dichos pacientes pueden incluir aquellos que son:

Mayor a 3 meses después del trasplante, no tienen antecedentes recientes de rechazo y aquellos que son no sensibilizados.

Para pacientes <3 meses después del trasplante o con antecedentes de rechazo reciente o con alto riesgo de rechazo, se deben evaluar las biopsias de vigilancia contra el riesgo de exposición del paciente y los proveedores de atención médica.

En el caso de pacientes trasplantados de pulmón las biopsias de vigilancia y las broncoscopias pueden necesitar ser reducidas; las pruebas clínicamente indicadas deben proceder considerando factores como el tiempo desde trasplante, estabilidad clínica y antecedentes de rechazo previo. La broncoscopia no debe realizarse únicamente como prueba de diagnóstico para COVID-19 debido a que el virus tiene riesgo de aerosolización y de transmisión de infección al equipo médico. Si la broncoscopia es absolutamente necesaria esta debe hacerse con la protección adecuada para el broncoscopista como lo indiquen las recomendaciones y orientaciones locales.

b. Minimizando las interacciones sociales en la comunidad:

- Para pacientes con trabajo u otras actividades que requieren interacciones con muchas personas, recomendamos trabajar desde casa, si es posible. Para algunos pacientes, médicos, o enfermeras, reasignación temporal a trabajo no público para minimizar posible exposición puede ser necesario.
- Las precauciones básicas para los pacientes y sus cuidadores incluyen quedarse en casa y reducir el contacto con otras personas tanto como sea posible.
- Se debe reforzar la higiene estricta de las manos con agua y jabón o desinfectante para manos.
- Evitar viajes no esenciales.
-

C. Terapias médicas en curso

- Toda terapia previa específica de la enfermedad o inmunosupresión debe continuarse a menos que se tenga alguna instrucción especial.

Inmunosupresión:

Actualmente no hay evidencia que sugiera que pacientes trasplantados tengan mayor riesgo de contraer infección o enfermedad grave, por lo tanto, inmunosupresión debe continuarse a menos que se indique lo contrario para suspender o reducir las dosis.

Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) / bloqueadores de los receptores de angiotensina (ARB):

Existe una controversia en curso sobre el posible papel de ACEI / ARB en la tasa de infección por SARS-CoV-2, así como el papel potencial en la influencia de la gravedad de la enfermedad. En ausencia de evidencia clínica, los pacientes que reciben estos medicamentos como parte del tratamiento habitual, no se debe aconsejar al tratamiento que interrumpa o modifique la terapia.

4. Cuándo y cómo deberían los pacientes con enfermedad pulmonar / cardíaca crónica y trasplante, soporte circulatorio mecánico, o enfermedad vascular pulmonar ser tomada la muestra y monitoreado para SARS-CoV-2?

En espera de más pruebas, se aplican las mismas reglas a las enfermedades crónicas de pulmón / corazón y al trasplante, soporte

circulatorio mecánico, o enfermedad vascular pulmonar como a otros individuos.

Dentro de las recomendaciones sobre pruebas para SARS-CoV-2, cuarentena y monitoreo proactivo para los pacientes asintomáticos pueden variar según las políticas locales, los recursos de atención médica y la fase y severidad de la pandemia.

a. Paciente asintomático que ha estado en contacto con un caso confirmado de COVID-19:

- Para pacientes asintomáticos, recomendamos la cuarentena domiciliaria durante 2 semanas y las pruebas para SARS-CoV-2 mediante prueba basada en PCR solo si se presentan síntomas (o según el público local pautas de salud).
- Recomendamos vigilancia para el desarrollo de síntomas mediante el uso de opciones de tele salud y autocontrol en el hogar (como controles diarios de temperatura, agenda de síntomas, etc.).

b. Pacientes asintomáticos durante esta pandemia:

- No recomendamos las pruebas de rutina para el SARS-CoV-2 a través de pruebas basadas en PCR en pacientes asintomáticos, incluso cuando se realizan broncoscopias.
- Para los centros de trasplante que continúan realizando biopsias de vigilancia, recomendamos diferir las pruebas virales de rutina en pacientes asintomáticos para que los recursos en el laboratorio viral no se gasten innecesariamente.

C. Pruebas en pacientes sintomáticos:

- Pacientes con síntomas de COVID-19 (fiebre, tos, dolores de cabeza, mialgia, fatiga, la congestión nasal, la pérdida repentina del olfato / gusto, la diarrea, etc.) deben tratarse como cualquier otro paciente considerado con mayor riesgo de desarrollar enfermedad grave según pautas locales. (1, 3, 5) La posibilidad de presentaciones atípicas en trasplante los receptores, especialmente la falta de fiebre, deben ser considerados.
- Las muestras para la prueba deben tomarse según las pautas locales, generalmente nasofaríngeas y / o hisopos orofaríngeos para pruebas basadas en PCR. Es de destacar que las pruebas pueden ser negativas incluso en individuos que luego demuestran estar infectados. (6)

En esta situación, los hallazgos de la tomografía (TC) pueden ayudar en el diagnóstico, y la repetición de las pruebas virales puede ser considerado de forma individual. (7, 8)

d. Prueba en paciente en lista de espera en el momento de la oferta de órganos:

· Además de los controles de rutina previos al trasplante, el paciente no debe informar ningún nuevo inicio de síndrome clínico compatible con COVID-19, ni contacto cercano con un caso confirmado de COVID-19 dentro de los 14 días, y ningún viaje previo a áreas de riesgo dentro de los 14 días previos a proceder con el trasplante. Además, si la estrategia de prueba local y rápida permite el cambio de las pruebas basadas en PCR, recomendamos realizar pruebas para SARS-CoV-2 por hisopo nasofaríngeo / orofaríngeo o esputo / aspirado traqueal antes de trasplante. (9) En ausencia de un tratamiento eficaz basado en la evidencia, los pacientes con pruebas positivas para SARS-CoV-2 no deben someterse a un trasplante.

5.¿Cómo abordo el manejo de un paciente con enfermedad pulmonar / cardíaca crónica y trasplante, soporte circulatorio mecánico o enfermedad vascular pulmonar con confirmado COVID-19?

Aunque se han propuesto definiciones formales para la estratificación, no existe consenso a la fecha. (5) Para los fines de este documento, los pacientes con COVID-19 se estratificarán en leves, enfermedad moderada y grave basada en el triage clínico de la siguiente manera:

- Leve Síntomas leves, sin disnea o leve, no hipoxia.
- Moderada Disnea moderada o hipoxia que requiere oxígeno suplementario a través de la cánula nasal
- Grave Insuficiencia respiratoria grave que requiere ingreso en la unidad de cuidados intensivos, necesidad de asistencia ventilatoria, síndrome de dificultad respiratoria aguda, colapso circulatorio, insuficiencia renal aguda, cardiomiopatía y / o síndrome clínico compatible con tormenta de citoquinas. Con base en la literatura actual, recomendamos que los pacientes sean evaluados y tratados basado en la gravedad de la enfermedad. La vigilancia es importante en todos los pacientes, especialmente si existe preocupación por el aumento de la gravedad de la enfermedad, que generalmente se observa entre 7 y 10 días después del comienzo de los síntomas

. No está claro si las tasas de rechazo se verán afectadas por la infección viral.

· Recomendaciones generales basadas en la gravedad de la enfermedad:

Para enfermedades leves, recomendamos la cuarentena en el hogar durante 2 semanas con seguimiento frecuente a través de modalidades de tele salud para evaluar el empeoramiento de los síntomas. Actualmente no hay datos que sugieran un cambio en inmunosupresión y recomendamos continuar con el mantenimiento basal inmunosupresión

Para enfermedades moderadas y graves, recomendamos la admisión para las terapias específicas de COVID: Al igual que con todos los pacientes, recomendamos precaución cuando se utiliza ventilación no invasiva por presión positiva y cánulas nasales de alto flujo debido al riesgo de propagación de infección viral por aerosolización, y se debe considerar la intubación temprana dependiendo de las prácticas locales.

Las estrategias de ventilación de protección pulmonar son consideradas ventajosas.

- Los centros pueden desarrollar pautas locales sobre criterios para proceder con uso de oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO) en pacientes cuidadosamente seleccionados
- Se puede considerar el tratamiento concomitante antibacteriano o antifúngico para receptores de trasplantes según la política del centro local, aunque las tasas de bacterias / hongos de la coinfección o sobreinfección no están bien definidas en este momento.
- Para los receptores de trasplantes, considere sostener micofenolato mofetilo o anticalcineurínicos hasta que ingrese a enfermedad moderada / grave (con estrecha monitoreo para rechazo).
- Los vasodilatadores de hipertensión pulmonar específicos no deben cambiarse / detenerse o titularse sin consulta previa con un especialista. Durante la infección activa por SARSCoV-2, considere evitar el epoprostenol inhalado debido al riesgo de aerosolización del virus.

Terapias actuales dirigidas por COVID-19

Bajo investigación incluyen:

- Remdesivir: agente antiviral con actividad in vitro contra el SARS-CoV-2 y actualmente en múltiples ensayos clínicos. Es de destacar que el uso individual compasivo, no está disponible en la mayoría de los países (excepto las mujeres embarazadas y los bebés), los datos de las interacciones con los inmunosupresores son pocos.
- Inhibidores de interleucina-6 (IL-6): la IL-6, secretada por monocitos y macrófagos, es considerado como un impulsor de la respuesta inmunológica al SARS-COV-2 en pacientes con enfermedad grave y síndrome de liberación de citoquinas. Hay dos agentes principales en ensayos clínicos que actualmente evalúan la eficacia en COVID-19 - tocilizumab y sarilumab.

Los datos no comparativos sugieren eficacia y los medicamentos pueden usarse en casos seleccionados; sin embargo, recomendamos el tratamiento bajo los auspicios de un ensayo clínico. (7) Hay datos limitados con respecto a las interacciones farmacológicas en este momento.

- Combinación de antivirales con actividad contra el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) están bajo investigación como una posible opción terapéutica para COVID-19. Sin embargo, en receptores de trasplante torácico, NO recomendamos lopinavir / ritonavir, darunavir / ritonavir y darunavir / cobicistat debido a la falta de evidencia de eficacia en un ensayo clínico aleatorizado reciente e interacciones farmacológicas significativas con medicamentos inmunosupresores. (8)

- Antimalaricos: la cloroquina y la hidroxicloroquina están bajo investigación por COVID-19 basado en la actividad antiviral in vitro, así como en datos clínicos anecdóticos. Dado la falta de evidencia que demuestre eficacia y potencial de toxicidad conocido (incluyendo el intervalo QTc prolongado y el riesgo acompañante de arritmias) y seguimiento estrecho especialmente en combinación con otros medicamentos que pueden aumentar el intervalo QTc, como los macrólidos (azitromicina, claritromicina). Si se usa, dicha terapia debe ir acompañada de un ECG diario con monitoreo para seguir el intervalo QTc.
- Profilaxis: debido a la falta de evidencia además de toxicidad potencial y de interacciones, no recomendamos terapias profilácticas (cloroquina, hidroxicloroquina) fuera de un entorno de ensayo clínico en este momento.

Las decisiones sobre el trasplante o el soporte mecánico deben tomarse en un centro local, basado en la tasa de infección por SARS-CoV-2 en la comunidad y la disponibilidad de atención médica, a menos que las autoridades regionales o nacionales indiquen lo contrario. Esta decisión

debería ser continuamente reevaluado a medida que evolucionan las condiciones y el centro debe considerar el potencial beneficios y riesgos para el paciente. El riesgo de recibir un trasplante durante la pandemia con exposición continua de la comunidad, el riesgo de mortalidad si no se trasplanta y la adecuada y justa asignación de recursos (particularmente relacionados con cuidados intensivos). Nosotros no recomendamos un cese general de todo trasplante o actividad de VAD debido a la pandemia de COVID-19 únicamente para liberar recursos para el tratamiento de pacientes con COVID-19, ya que no es seguro que pesar beneficio y equidad merece el cese del trasplante / VAD en todos los programas. (10,11)

Trasplante de corazón / pulmón

- Mientras está infectado activamente con SARS-COV-2, recomendamos dejarlo inactivo en la lista de espera.
- Para pacientes con enfermedad cardíaca o pulmonar en etapa terminal que contraen COVID-19 mientras están en la lista de espera y recuperarse de la enfermedad, recomendamos esperar al menos 14 días después del diagnóstico inicial. Y dos pruebas negativas sucesivas basadas en PCR al menos 48 horas ANTES del trasplante si es posible. (12) Este plazo se basa en que en la lista de espera de corazón y pulmón se tienen menores oportunidades para disponibilidad del órgano.
- Terapia de inducción: la experiencia actual no sugiere un cambio en la inducción. protocolos con uso continuo de agentes que agotan los linfocitos si está indicado, pero cabe señalar que COVID-19 se asocia frecuentemente con linfopenia.
- Al considerar la asignación adecuada de recursos en tales entornos, la necesidad de atención postoperatoria prolongada después de un trasplante en tales pacientes debe ser evaluado por la oportunidad de liberar la capacidad de la UCI mediante la realización de trasplante.

Soporte circulatorio mecánico:

- Según la prevalencia de la enfermedad COVID-19 y la disponibilidad de recursos en el centro local, considere limitar la implantación de VAD al estado de INTERMACS 1-3. hasta que la pandemia disminuya.

6. ¿Cómo afecta la pandemia de COVID-19 a la selección de donantes cadavéricos?

La diseminación viral asintomática o pre-sintomática se describe bien con la infección de SARS-CoV-2 (13, 14) La transmisión del SARS-CoV-2 del donante al receptor aún no se ha reportado pero es concebible. El riesgo de transmisión viral debe equilibrarse con el riesgo al receptor asociado con no usar el órgano y perder una oportunidad de trasplante.

- Donantes con antecedentes que sugieren una mayor probabilidad de infección por SARS-CoV-2 sin ninguna disponibilidad de pruebas de SARS-Cov-2 se debe evitar.
 - Esto incluye viajar o residir en un área en los 14 días anteriores donde la transmisión del SARS-CoV-2 está ocurriendo.
 - Exposición a un caso confirmado o probable de COVID-19 dentro de los últimos 14 días como los pacientes pueden estar en una fase de incubación.
 - Síndrome clínico compatible, independientemente de la exposición conocida en los últimos 14 días.

- Teniendo en cuenta la tasa de falsos negativos desconocidos, recomendamos que todos los donantes deben hacerse la prueba de la infección por SARS-CoV-2 cuando las pruebas estén disponibles. Si está disponible, nosotros recomendamos pruebas de donantes basadas en PCR para SARS-CoV-2. El muestreo puede hacerse a través de Hisopos nasofaríngeos, aspiración traqueal profunda (como sustituto del esputo), o lavado broncoalveolar; Se informa que los últimos dos tienen cargas virales más altas y, por lo tanto, más alta sensibilidad de los resultados de la prueba, sin embargo, solo debe realizarse si es seguro hacerlo dentro de un circuito ventilatorio cerrado con equipo de protección personal adecuado disponible. (9)
Se recomienda evitar el trasplante de donantes de PCR +.

- Una tomografía computarizada torácica puede mostrar signos de infección por SARS-CoV-2 incluso antes del desarrollo de síntomas o PCR positiva y, por lo tanto, puede ser útil en la evaluación de donantes, nuevamente esto se basa en la disponibilidad de equipos de protección personal adecuados y otros recursos.
Si la tomografía computarizada sugiere una neumonitis viral, recomendamos descartar el donante ofertado.

- Independientemente de la evaluación de donantes, el centro debe tener una discusión de riesgo-beneficio con el receptor con respecto al trasplante durante la pandemia en curso.

7. ¿Cómo obtenemos más conocimiento sobre la infección por SARS-CoV-2 en pacientes con trasplante cardiotorácico, hipertensión pulmonar y DAV?

Solicitamos que todos los centros que realizan trasplantes cardiotorácicos y DAV recopilen datos clave del curso de la enfermedad en receptores que desarrollan COVID-19, según las pautas regulatorias locales.

Estos datos deben incluir como mínimo:

- Género y edad
- Fecha de trasplante
- Fecha de infección comprobada por COVID-19
- Fecha de ingreso hospitalario
- Fecha de la terapia de reemplazo de órganos o soporte ventilatorio
- Tratamiento específico (si lo hay)
- Cambio a inmunosupresión (si existe)
- Ocurrencia, tratamiento y resultado de rechazos agudos y crónicos
- Salida.

Los hallazgos clínicos, de laboratorio y radiológicos también serían útiles.

El efecto colaborativo de recopilar dichos datos podría permitir en un momento posterior a nuestra comunidad, Recopilar evidencia más allá de lo anecdótico, en beneficio de futuros pacientes. Específicamente, el grupo identifica las siguientes preguntas de investigación que deben priorizarse:

1. Presentación y síntomas en trasplantes torácicos y receptores de VAD infectados con SARSCoV-2 en comparación con los controles apropiados.
2. Progresión y pronóstico de la enfermedad en trasplante torácico y receptores de DAV infectados con SARS-CoV-2 comparado con comparado con los controles apropiados.
3. Efectos del ajuste de la medicación inmunosupresora y riesgo de rechazo agudo y disfunción del injerto en receptores de trasplante torácico infectados con SARS-Cov-2.

4. Efectos de la medicación experimental antiviral y antiinflamatoria sobre la supervivencia y el riesgo de rechazo agudo y disfunción del injerto en el trasplante torácico infectado con SARS-Cov-2 y destinatarios de VAD.
5. Riesgo de COVID-19 grave o letal en pacientes con DAV o enfermedad vascular pulmonar en comparación con pacientes recientemente trasplantados para determinar si este grupo particular de pacientes debería tener mayor prioridad para el trasplante en la situación actual.
6. Evaluación de la adquisición de inmunidad protectora específica por trasplante torácico y portadores de DAV.

REFERENCIAS

1. Ren Z-L HR, Weng Z-W, et al. : Epidemiological and Clinical Characteristics of Heart Transplant Recipients During the 2019 Coronavirus Outbreak In Wuhan, China: A Descriptive Survey Report. doi:10.1016/j.healun.2020.03.008 Journal of Heart and Lung Transplantation 2020.
2. Liang W, Guan W, Chen R, et al.: Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. Lancet Oncol 2020;21:335-7.
3. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al.: Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. N Engl J Med 2020.
4. Arentz M, Yim E, Klaff L, et al.: Characteristics and Outcomes of 21 Critically Ill Patients With COVID-19 in Washington State. JAMA 2020.
5. 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.
6. Wang W, Xu Y, Gao R, et al.: Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. JAMA 2020.
7. Zhou Z, Guo D, Li C, et al.: Coronavirus disease 2019: initial chest CT findings. Eur Radiol 2020.
8. Ai T, Yang Z, Hou H, et al.: Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases. Radiology 2020:200642.
9. Yu F, Yan L, Wang N, et al.: Quantitative Detection and Viral Load Analysis of SARSCoV-2 in Infected Patients. Clin Infect Dis 2020.
10. Emanuel EJ, Persad G, Upshur R, et al.: Fair Allocation of Scarce Medical Resources in the Time of Covid-19. N Engl J Med 2020.

11. Kumar D, Manuel O, Natori Y, et al.: COVID-19: A Global Transplant Perspective on Successfully Navigating a Pandemic. *Am J Transplant* 2020.
12. Wolfel R, Corman VM, Guggemos W, et al.: Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature* 2020.
13. Kimball A, Hatfield KM, Arons M, et al.: Asymptomatic and Presymptomatic SARS-CoV2 Infections in Residents of a Long-Term Care Skilled Nursing Facility - King County, Washington, March 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69:377-81.
14. Qian G, Yang N, Ma AHY, et al.: A COVID-19 Transmission within a family cluster by presymptomatic infectors in China. *Clin Infect Dis* 2020.

ELABORADO POR**Dr. Carlos Andrés Arias Barrera**

Jefe Cardiología, Falla Cardíaca y Trasplantes
Clínica Universitaria Colombia

Dr. Jeffrey Castellanos

Cardiólogo- Unidad de Insuficiencia Cardíaca
Clínica Universitaria Colombia

REVISADO POR**Dr. Carlos Andrés Arias Barrera**

Jefe Cardiología, Falla Cardíaca y Trasplantes
Clínica Universitaria Colombia

APROBADO POR**Dr. Germán Rojas Rodríguez**

Director Científico
Clínica Universitaria Colombia