

Centro de Coordinación de Alertas y
Emergencias Sanitarias

INFORMACIÓN CIENTÍFICA-TÉCNICA

Información clínica COVID-19

Actualización, 28 de mayo 2021

Aportaciones de esta actualización

La evolución de los acontecimientos y el esfuerzo conjunto de la comunidad científica mundial, están generando gran cantidad de información que se modifica rápidamente con nuevas evidencias. Este documento pretende hacer un resumen analítico de la evidencia científica disponible en torno a la historia natural y evolución clínica de la infección por SARS-CoV-2 y el COVID-19.

En esta actualización se ha revisado los apartados de [re infecciones](#), de [COVID persistente](#) y de [secuelas](#). El apartado de características clínicas de los pacientes hospitalizados se ha integrado dentro del apartado 3.4 titulado [complicaciones clínicas](#).

El informe está en continua revisión y se irá actualizando según se disponga de mayor información

Contenido

| | |
|--|----|
| 1. Casos asintomáticos | 2 |
| 2. Sintomatología | 3 |
| 3. Evolución clínica | 4 |
| 3.1. Curso clínico | 4 |
| 3.2. Comorbilidades | 4 |
| 3.3. Marcadores de gravedad | 6 |
| 3.4. Complicaciones clínicas..... | 7 |
| 3.5. Re infecciones | 8 |
| 3.6. Co-infecciones | 9 |
| 3.7. COVID persistente, COVID crónico o “Long COVID” | 10 |

| | |
|--|----|
| 3.7.1. Definición de COVID persistente | 11 |
| 3.7.2. Incidencia y población más afectada | 11 |
| 3.7.3. Fisiopatología | 12 |
| 3.7.4. Síntomas y signos | 12 |
| 3.8. Secuelas..... | 15 |
| 3.8.1. Secuelas pulmonares..... | 15 |
| 3.8.2. Secuelas neuro psiquiátricas..... | 15 |
| 3.8.3. Secuelas cardiovasculares | 17 |
| 3.8.4. Secuelas hematológicas | 17 |
| 3.8.5. Secuelas renales | 18 |
| 3.8.6. Secuelas endocrinas | 18 |
| 4. Bibliografía | 18 |

1. Casos asintomáticos

Conocer la proporción de personas infectadas con un curso asintomático es complejo. En la serie más larga publicada por Centro de Control de Enfermedades de China, en la que se describen 72.314 casos, el 1,2% de los casos fueron asintomáticos (1). Estos casos se detectaron en el contexto de búsquedas exhaustivas en brotes intrafamiliares (2–5) y algunos acabaron desarrollando síntomas (54). En contraste, en el barco Diamond Princess, cuarentenado en Japón, en el que se realizaron pruebas diagnósticas a 3.700 pasajeros, el 50% de los que tuvieron resultados positivos estaban asintomáticos (6). Posteriormente, tras 14 días de observación, la mayoría desarrollaron síntomas, siendo el porcentaje de verdaderos asintomáticos de 18% (IC95%: 15,5-20,2)(7). En el estudio de seroprevalencia de España, se calculó que 33% de los casos eran asintomáticos (8).

Algunos estudios muestran que los casos asintomáticos son más frecuentes en niños (6). Tanto en niños como en adultos asintomáticos se ha observado una alta proporción de alteraciones radiológicas pulmonares, como opacidades multifocales, que puede llegar a observarse hasta en un 70% de los casos (4,9,10). Sin embargo, en general, en estos casos los marcadores de inflamación y las citoquinas están al mismo nivel que las personas no infectadas sanas, indicando que estos casos no generan una respuesta inflamatoria detectable (10).

2. Sintomatología

En el informe de la misión de la OMS en China se describieron los síntomas y signos más frecuentes de 55.924 casos confirmados por laboratorio, que incluían: fiebre (87,9%), tos seca (67,7%), astenia (38,1%), expectoración (33,4%), disnea (18,6 %), dolor de garganta (13,9%), cefalea (13,6%), mialgia o artralgia (14,8%), escalofríos (11,4%), náuseas o vómitos (5%), congestión nasal (4,8%), diarrea (3,7%), hemoptisis (0,9%) y congestión conjuntival (0,8%) (2).

En Europa, con 14.011 casos confirmados notificados al Sistema Europeo de Vigilancia (TESSy) por 13 países (97% de Alemania), los síntomas más frecuentes fueron: fiebre (47%), tos seca o productiva (25%), dolor de garganta (16%), astenia (6%) y dolor (5%) (11). En España, con 18.609 casos notificados, los síntomas más frecuentes fueron: fiebre (68,7%), tos (68,1%), dolor de garganta (24,1%), disnea (31%), escalofríos (27%), vómitos (6%), diarrea (14%) y otros síntomas respiratorios (4,5%) (49).

Además de los ya descritos, se conocen otra gran cantidad de síntomas que pueden ser agrupados por órganos y sistemas:

- **Neurológicos:** en un estudio con 214 pacientes ingresados en un hospital de Wuhan, el 36% tenían síntomas neurológicos: mareo (17%), alteración del nivel de conciencia (7%), accidente cerebrovascular (2,8%), ataxia (0,5%), epilepsia (0,5%) y neuralgia (2,3%) (12). También se han descritos casos de síndrome de Guillain-Barré (13).
- **Cardiológicos:** la enfermedad puede presentarse con síntomas relacionados en el fallo cardiaco o el daño miocárdico agudo, incluso en ausencia de fiebre y síntomas respiratorios (14).
- **Oftalmológicos:** en una serie de 534 pacientes confirmados en Wuhan se detectaron en 20,9% ojo seco, 12,7% visión borrosa, 11,8% sensación de cuerpo extraño y 4,7% congestión conjuntival (el 0,5% la presentaron como primer síntoma) (15).
- **Otorrinolaringológicos:** los síntomas más frecuentes son dolor facial, obstrucción nasal, disfunción olfatoria y del gusto (16). La frecuencia con la que presentan la hiposmia-anosmia y la hipogeusia-disgeusia están descritas entre el 5% y el 65% de los casos según las series, siendo en muchos casos el primer síntoma (12,16–18). La pérdida de gusto y olfato fueron los síntomas que mejor predijeron la enfermedad, entre los referidos por los casos con sospecha de COVID-19 que utilizaron una aplicación de móvil de uso masivo en Reino Unido y EEUU (17). En los resultados preliminares de la encuesta de seroprevalencia en España, con una prevalencia general de 5% (IC95% 4,7-5,4), la prevalencia de las personas que habían tenido anosmia fue 43,3% (IC95% 39,9-46,8) (65).
- **Dermatológicos:** se han observado manifestaciones muy variadas, desde erupciones tipo rash (principalmente en el tronco), erupciones urticarianas vesiculosas similares a varicela o púrpura. En los dedos de manos y pies lesiones acro-cianóticas parcheadas, de pequeño tamaño, a veces confluentes y en ocasiones con ampollas. Estas lesiones son similares a la perniosis (sabañones) y aparecen con más frecuencia en niños y adolescentes sin otros síntomas (19).

- Hematológico: se describen mayor incidencia de fenómenos trombóticos asociados a los casos de COVID-19 que se manifiestan como infarto cerebral, isquemia cardiaca, muerte súbita, embolismos, trombosis venosa profunda. También se observa una mayor incidencia de sangrados (20).

3. Evolución clínica

3.1. Curso clínico

La descripción del curso clínico de la enfermedad se ve afectado por la capacidad diagnóstica y de vigilancia en distintos momentos de la epidemia. Así, en momentos de transmisión comunitaria amplia y con criterios restringidos a los más graves para la realización de pruebas diagnósticas, la apariencia global puede ser de mayor gravedad comparada con otros momentos de menor transmisión y más capacidad diagnóstica.

En España, entre los primeros 18.609 casos notificados, 43% requirieron ingreso hospitalario y 3,9% ingreso en UCI (90). En un momento similar, en la Unión Europea y Reino Unido, entre los casos confirmados, el 30% de las personas con COVID-19 requirieron ingreso y 4% se consideraban en estado crítico, definido como la necesidad de ventilación mecánica u otro criterio de necesidad de UCI (141). En la medida en que se aumentó la capacidad diagnóstica, los casos leves se contabilizaron por lo que aparentemente aumentaron y disminuyó la letalidad, así como la gravedad aparente de la enfermedad. Tras superar la primera ola, y en momento actual, se observa un curso aparentemente más benigno de la enfermedad que en los inicios. Con datos hasta el 10 de marzo de 2021 (21), en España se habían diagnosticado 2.944.721 casos, de los que 7,2% requirieron hospitalización y 0,7% ingreso en UCI.

3.2. Comorbilidades

Las comorbilidades asociadas a la enfermedad hay que ponerlas en relación con la prevalencia de dichas patologías en la población. En España, la enfermedad cardiovascular y la diabetes mellitus están sobrerrepresentadas en los casos notificados al Red Nacional de Vigilancia, con un gradiente ascendente en los casos más graves. La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) tiene una prevalencia igual en la población general y los casos de COVID-19, mientras que en los casos graves esta proporción es mucho mayor. En los casos de fallecidos por COVID-19, también se observa mayor prevalencia de cáncer o enfermedades neurológicas comparada con la prevalencia poblacional y los casos no graves, aunque el efecto es menos evidente que en las anteriores enfermedades descritas. En cuanto a la hipertensión arterial, las enfermedades hepáticas, la enfermedad renal crónica y la inmunodepresión no parece haber asociación importante con COVID-19, según los datos disponibles, si bien en otras series, estas condiciones han sido reconocidas como factores importantes asociados a la mala evolución de la enfermedad (Tabla 1).

En las series de casos hospitalizados publicadas, la presencia de comorbilidades osciló entre un 23,2% y un 51%; siendo la enfermedad cardiovascular (en particular la hipertensión arterial) y la diabetes las más frecuentes, si bien estas series incluyen casos de distinta gravedad y no son claramente interpretables (tabla 2).

Tabla 1. Comorbilidades de los casos confirmados de COVID-19, en series de casos hospitalizados y generales

| Comorbilidades | Series hospitalarias | | | | Series generales | |
|----------------------|----------------------|-------------------------|-----------------------|-----------------------|---------------------------|-----------------------------|
| | China (n=1.099) % | Alemania- (10.021) % | España (n=6.422) % | España (n=4.035) % | China-CDC (n=44.672) % | España-CNE (n=250.273) % |
| Cualquiera | 23,7 | - | - | - | 26 | 65 |
| EPC | 1,1 | 13,6 | 15,5 | 17,9 | 2,4 | 11 |
| Diabetes | 7,4 | 27,9 | 18,7 | 21,8 | 5,3 | 16,2 |
| E. cardiovascular | 2,5 | 26,9 | 20,7 | 23,3 | 4,2 | 29 |
| HTA | 15 | 55,6 | 50,2 | 51,2 | 12,8 | 21,3 |
| E. cerebrovascular | 1,4 | - | - | 9,3* | ND | ND |
| Cáncer | 0,9 | - | 10,7 | 6,7** | 0,5 | ND |
| IRC | 0,7 | 22,8 | 6,1 | 5 | ND | ND |
| Inmunosupresión | 0,2 | - | - | ND | ND | ND |
| Enfermedad digestiva | ND | - | - | 1,3*** | ND | ND |
| Obesidad | - | 5,9 | - | 13,8 | - | - |

EPC: enfermedad pulmonar crónica; HTA: hipertensión arterial; IRC: insuficiencia renal crónica; * Incluye Enfermedad cerebrovascular, ND: sin datos; * enfermedad neurológica crónica; **cánceres sólidos (hematológicos: 2,3%); ***cirrosis

Fuente: Elaboración propia basada en los estudios de Guan, Casas, Berenguer, Karagiannidis

CDC-China, CNE España (1,22–26)

Tabla 2. Prevalencia de factores de riesgo en población general y casos de COVID-19 totales, hospitalizados, que requirieron ingreso en UCI y fallecidos, notificados en España a la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (SiViEs).

| | Prevalencia España (%) | Global (%) | UCI (%) | fallecidos (%) |
|---------------------------|------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| Enfermedad cardiovascular | 11,06 ^a | 28,5 ^d | 40 ^d | 61 ^d |
| EPOC | 11,17 ^a | 11,6 ^d | 14 ^d | 22 ^d |
| Diabetes mellitus | 9,72 ^a | 17,7 ^d | 28 ^d | 35 ^d |
| HTA | 27,9 ^b | 12,9 ^e | 9,4 ^e | 22 ^e |
| IRC | 9,60 ^a | 2,62 ^e | 1,61 ^e | 4,07 ^e |
| Cáncer | 3,29 ^a | 3,29 ^e | 2,33 ^e | 4,12 ^e |
| Enfermedad neurológica | 1,71 ^a | 1,94 ^e | 1,05 ^e | 4,03 ^e |
| Enfermedad hepática | 0,7 ^a | 0,89 ^e | 0,85 ^e | 0,85 ^e |
| Inmunodepresión | ND | 0,22 ^f | ND | ND |

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; HTA: hipertensión arterial; IRC: insuficiencia renal crónica;

Fuente: elaboración propia con datos de ^a Global Burden of Disease 2017. En el caso de enfermedad neurológica se recoge prevalencia de Alzheimer (27), ^b Estimación propia con datos de Banegas, Morales y el INE (28–30) ^c Estudio IBERICAN (Identificación de la población Española de Riesgo Cardiovascular y reNal) (31); ^d Situación de COVID-19 en España a 6 de abril de 2020. ISCIII. Informe nº 21 (32) ^e Datos obtenidos a partir de la plataforma de vigilancia SIVIES. HTA recogida como variable separada desde el 18/3. ^f Situación de COVID-19 en España a 23 de marzo de 2020. ISCIII. Informe 13 (33).

3.3. Marcadores de gravedad

La carga viral de SARS-CoV-2 se ha identificado como un marcador pronóstico independiente de mortalidad en una cohorte hospitalaria de 1145 pacientes. En este estudio la media de la carga viral medida en número de copias del virus por mililitro en logaritmos en base 10, varió de forma significativa en el grupo de hospitalizados supervivientes (n=807; media log10 5,2 copias/mL) frente los que fallecieron (n=338; media log10 6,4 copias/ mL). Tras ajustar por múltiples factores como edad, sexo, asma, fibrilación auricular, enfermedad coronaria, enfermedad renal crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, diabetes, insuficiencia cardiaca, hipertensión, ictus y raza, la asociación con la carga viral fue significativa (riesgo instantáneo 1,07 [IC95% 1,03-1,11], p=0,0014), con un aumento de 7% del riesgo por cada aumento un logaritmo en base 10 del número de copias/mL (34) .

Los hallazgos de laboratorio son consistentes con el síndrome hiperinflamatorio observado en otras infecciones como SARS-CoV y la gripe aviar, conocido como "tormenta de citoquinas" que conduce al deterioro de los pacientes (35–37) y de este modo se ha observado una elevación progresiva de los niveles de neutrófilos, indicadores de inflamación y de daño miocárdico con la progresión de la enfermedad (38). Un fenómeno observado en COVID-19, al igual que en otras enfermedades infecciosas, es la activación de la coagulación. En este proceso, la trombina es una enzima que convierte el fibrinógeno en fibrina, la cual es degradada dando lugar a otro producto conocido como Dímero D, que se utiliza como marcador de la activación del sistema. La activación excesiva de la coagulación está asociada a fenómenos trombóticos, daño tisular y peor pronóstico de las personas con sepsis. En el COVID-19 el aumento del Dímero D y en menor medida el aumento del tiempo de protrombina y la trombocitopenia, se han considerado marcadores pronósticos de gravedad y mortalidad (39). En un estudio retrospectivo Tan et al, observaron que la administración de heparina de bajo peso molecular profiláctica a 99 pacientes con COVID-19 grave de una serie de 449, se asociaba de forma significativa con la reducción de la mortalidad en los más graves: los que tenían el índice de coagulopatía asociada a sepsis >4 (40 versus 64,2%, p=0,029) y los niveles de Dímero D 6 veces por encima de lo normal (32,8 versus 52,4%, p=0,017)(40). Los parámetros de laboratorio que podrían ser considerados marcadores de gravedad de los casos de COVID-19 se describen en la Tabla 3.

Tabla 3. Parámetros hematológicos y bioquímicos de los casos de COVID-19 y su utilidad como posibles marcadores de gravedad y/o mortalidad

| Marcador | Wu ¹ n=201 | Cao n=128 | Huang n=41 | Guan ² n=1099 | Tabata n=104 | Ma n=84 | Ruan n=150 | Zhao ³ |
|--------------------|--------------------------|--------------|---------------|-----------------------------|-----------------|------------|---------------|-------------------|
| Anemia | | | NS | | | AS | NS | NS |
| Leucocitosis | AS | AS | AS | AS | | NS | AS | AS |
| Neutrofilia | AS | | AS | | | AS | | AS |
| Linfopenia | AS | AS | AS | AS | AS | AS | AS | AS |
| Trombopenia | NS | AS | NS | AS | NS | NS | AS | AS |
| ↑Linfocitos T CD3 | AS | | | | | NS | | |
| ↑Linfocitos T CD4 | AS | | | | | NS | | |
| ↑PCR | AS | AS | | AS | NS | AS | AS | AS |
| ↑VSG | NS | | | | | AS | | NS |
| ↑Interleuquina 6 | AS | | | | | AS | AS | |
| ↑Ferritina sérica | AS | | | | | AS | AS | NS |
| ↑Procalcitonina | | | AS | AS | | AS | | AS |
| ↑TP | AS | | AS | | | NS | | NS |
| ↑Dímero-D | AS | | AS | AS | | AS | | AS |
| ↑Troponina c | | | AS | | | NS | AS | AS |
| ↑Mioglobina | | | | | | AS | AS | AS |
| ↑CPK-MB | AS | | | | | NS | | |
| ↓Albúmina | AS | | AS | | | | AS | AS |
| ↓Prealbúmina | AS | | | | | AS | | |
| ↑ALT | AS | NS | AS | AS | NS | NS | NS | AS |
| ↑AST | AS | NS | NS | AS | AS | AS | NS | AS |
| ↑Bilirrubina total | AS | | AS | NS | | | AS | NS |
| ↑Creatinina | NS | NS | NS | AS | | NS | AS | NS |
| ↑CK | | | NS | NS | | AS | NS | NS ⁴ |
| ↑HBD | AS | | | | | AS | | |
| ↑LDH | AS | | AS | AS | NS | AS | NS | AS |
| ↑BUN | | NS | | | | NS | AS | NS |

AS: asociación significativa; NS: no asociación significativa; PCR: proteína C reactiva; VSG: velocidad de sedimentación TP: tiempo de protrombina; Troponina c (cardíaca); CPK-m: Creatinina fosfoquinasa miocárdica; ALT: alanina aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa; CK: creatinina quinasa; HBD: α-hidroxibutirato deshidrogenasa LDH: deshidrogenasa láctica; BUN: nitrógeno ureico en sangre ¹Los casos graves tenían síndrome de distrés respiratorio agudo; ²La asociación se calculó de a partir de los datos facilitados en la publicación ³Metaanálisis ⁴niveles de CK más bajos

Fuentes: Wu (41); Cao (42); Huang (43); Guan (22); Tabata (44); Ma (45); Ruan(46); Zhao (47);

3.4. Complicaciones clínicas

Las complicaciones descritas asociadas a COVID-19 son las siguientes:

- Síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA): es la complicación más grave que comienza tras el inicio de la disnea. En los casos graves y críticos, el tiempo entre el inicio de la enfermedad hasta que se presenta disnea es de 5 días, para precisar hospitalización, 7 días y entre el inicio de la enfermedad hasta presentar SDRA, 8 días (48).

- Cardíacas: arritmias, lesión cardíaca aguda, shock , cardiomiopatía (48–50)

- Tromboembólicas: tromboembolismo pulmonar, accidente cerebro vascular (incluso en <50 años sin factores de riesgo) (51–54).

- Respuesta inflamatoria excesiva: similar al síndrome de liberación de citoquinas con fiebre persistente, elevación de marcadores inflamatorios (dímero D, ferritina) y citoquinas proinflamatorias. Se asocia a los casos en estado crítico y al fallecimiento (43,55).

- Otras complicaciones inflamatorias: síndrome de Guillain-Barré a los 5-10 días del inicio de los síntomas (56). En niños se ha descrito un síndrome inflamatorio multisistémico similar a la enfermedad de Kawasaki y un síndrome de shock tóxico (57).

- Infecciones secundarias: no parecen complicaciones comunes pero se han descrito en algunas series (58). En pacientes inmunodeprimidos con SDRA se han descrito casos de aspergilosis invasiva sin que se conozca la frecuencia de esta complicación (59).

Las complicaciones más frecuentes de los casos hospitalizados se resumen en la Tabla 4.

Tabla 4. Complicaciones de los casos de COVID-19 hospitalizados en algunas de las series de casos más largas, comparados con datos de España.

| Complicaciones | Chen (n=99) % | Wang (n=138) % | Guan (n=1.099) % | Richardson (n=5.700) % | Berenguer (n=4.035) % | España CNE* (n=18.609) % |
|----------------------------------|---------------------|----------------------|------------------------|------------------------------|-----------------------------|-----------------------------------|
| SDRA | 17 | 16 | 3 | 17,3** | | 4,8 |
| Fallo renal | 3 | 7 | 0,5 | 22,2 | | 0,7 |
| Fallo multiorgánico | 4 | 8 | 1 | | | ND |
| Ventilación mecánica | 17 | 12 | 6,1 | 12,2 | 15,5 | ND |
| Diálisis | 9 | 1 | 0,8 | 3,2 | 3 | ND |
| Circulación extracorpórea | 3 | 3 | 0,5 | | 0,4 | ND |
| Muerte | 11 | 4 | 1,4 | 21 | 28 | 3,6 |

SDRA: distrés respiratorio del adulto; *43% hospitalizados; **disnea

Fuente: Elaboración propia basada en los estudios de Chen, Wang , Guan, Richardson, Berenguer y el CNE (22,24,48,60–62).

3.5. Reinfecciones

En el verano 2020 se publicaron los primeros 4 casos de posibles reinfecciones sintomáticas bien documentadas (63–66). A finales de 2020 había más de 30 casos confirmados documentados de reinfección y más de 2000 casos posibles descritos en todo el mundo (67). En esta primera serie, el intervalo entre el primer y segundo episodio de infección en los casos confirmados fue de media 80 días (rango 10-185 días). Sólo en 5 casos el segundo episodio fue más grave que el primero llegando a fallecer uno de estos casos (67). En los estudios de cohortes de base

poblacional, se ha observado una mayor incidencia en mayores de 65 años, sin diferencias entre hombres y mujeres (68). En el mismo estudio, tampoco se observaron diferencias en cuanto a la incidencia entre los 3-6 meses de seguimiento respecto a más de 7 meses (68).

La probabilidad de reinfección ha de ponerse en relación con la duración total de la inmunidad protectora después de la infección por SARS-CoV-2, así como la intensidad con la que el virus esté circulando en la comunidad, el nivel de exposición y la susceptibilidad individual, entre otros factores. Se dispone de resultados de estudios de cohortes, en los que se observa, que a pesar de haber tasas de incidencia altas en la población, el riesgo relativo de reinfección estaría entre 0,03 y 0,44% (68–73).

Un factor que podría aumentar la tasa de reinfecciones es la circulación de nuevas variantes con escape a la inmunidad natural o generada tras las vacunas, en especial en relación con la B.1.351 y P.1 (74–77).

Se puede encontrar más información sobre incidencia de reinfección y variantes en las secciones de “parámetros epidemiológicos” y de “información microbiológica” de este informe.

3.6. Co-infecciones

La pandemia de SARS-CoV-2 convive con la circulación de otros microorganismos respiratorios, entre ellos, el virus Influenza (A y B) causante de la gripe humana, que sigue diferentes patrones estacionales según la ubicación geográfica. Es importante detectar todos los microorganismos que coinfectan junto al SARS-CoV-2, para poder asegurar un tratamiento óptimo y para poder conocer si la coinfección condiciona un peor pronóstico, lo que tendría implicaciones de salud pública, por ejemplo a la hora de recomendar y diseñar campañas de vacunación frente a gripe estacional o neumococo.

Hay publicadas series de casos en relación con la coinfección de SARS-CoV-2 y otros microorganismos respiratorios con resultados diversos, que han podido ser analizadas en conjunto de forma sistemática por varios autores (78,79). Los principales resultados de estos dos metaanálisis se resumen en la tabla 6 en la que se dan resultados de prevalencia y de frecuencia de coinfección con distintos patógenos. La pregunta acerca del pronóstico no queda contestada por estos autores, pero Lansbury analiza la prevalencia de coinfección en casos ingresados en el hospital y la UCI, observando una mayor prevalencia en UCI. Los resultados están sesgados, puesto que muchas de las infecciones descritas son típicamente de adquisición nosocomial. Es llamativo como en los dos metaanálisis predominan las bacterias causantes de neumonías atípicas, lo que hace pensar en que la coinfección se produjo en la comunidad.

Tabla 6. Resultados principales de dos metaanálisis sobre coinfección de SARS-CoV-2 con otros patógenos.

| Autor (año) (ref) | Lansbury et al. (2020)(78) | Davis et al. (2020)(79) |
|------------------------------|--|--|
| Coinfección bacterias | 7% (IC 95% 3-12), n=2.183 | Bacterias atípicas: 7,9% (IC95% 2,3-16,5), n=1.210 |
| Coinfección virus | 3% (IC 95% 1-6), n=1.014 | 7% (IC 95% 3,8-11,1), n=1.469 (los patógenos más frecuentes variarían dependiendo de si es la temporada de gripe) |
| Pronóstico | Bacterianas: UCI: 14% (IC 95% 5-26), n=204 Víricas: UCI: 5% (IC 95% 1-14), n=42 | ND |

El hallazgo de la coinfección de SARS-CoV-2 con algún virus hay que ponerlo en relación con estacionalidad así como el efecto de las medidas impuestas para reducir la transmisión de SARS-CoV-2 que a nivel mundial han puesto de manifiesto una reducción en paralelo de la incidencia de gripe estacional (80).

Aunque los metaanálisis no han analizado en conjunto el pronóstico de la coinfección, algunas series hospitalarias describen las características clínicas de estos casos. En general son series del inicio de la pandemia con una alta proporción de coinfectados con gripe. Así, en un estudio de 93 pacientes que fueron dados de alta de la UCI del hospital de Tonji (Wuhan), 46% presentaron coinfección con gripe. En los coinfectados que finalmente fallecieron el número de neutrófilos, el TNF-alfa, el Dímero D, fue significativamente mayor ($p < 0,05$), pero sin embargo no hubo diferencias significativas en la mortalidad (81). Otro estudio similar en el mismo hospital de Tonji (Wuhan) analizó 307 casos de COVID-19 con curso clínico grave ingresados entre enero y febrero de 2020, en el que se evidenció una prevalencia de coinfección de influenza con el COVID-19 de más del 50% (Influenza A: 49,8%; Influenza B: 7,5%). En el estudio se compararon tres grupos: COVID-19, COVID-19 + Influenza A, COVID-19 + Influenza B, y se encontró que el grupo de COVID-19 + Influenza B tuvo una mayor ratio de evolución desfavorable (curso clínico más grave y éxitus). Aunque no ajustaron por variables como la edad, el sexo, la gravedad clínica y las comorbilidades basales, no se encontraron diferencias en estas variables entre los tres grupos de estudio (82).

3.7. COVID persistente, COVID crónico o “Long COVID”

Un porcentaje de personas refieren síntomas prolongados y recurrentes, durante semanas o meses, tras el primer episodio de COVID-19, independientemente de la gravedad de éste. Aún no se ha definido con precisión lo que se entiende por COVID persistente, también denominado COVID crónico, “Long COVID” (terminologías más utilizadas en España), long-effects o long-term effects (en inglés) o symptômes prolongés de la Covid-19 (en francés). Parece claro que se trata de una entidad que afecta a un gran número de personas y que, por tanto, está teniendo un gran impacto sanitario y social en la pandemia (83). Además de la repercusión en la calidad de vida, el Long COVID plantea muchos retos e incertidumbres en cuanto al diagnóstico y el tratamiento. Es

por ello que tanto los colectivos de pacientes, la comunidad científica internacional como las Instituciones y autoridades de salud pública están haciendo un llamamiento y un gran esfuerzo para mejorar el conocimiento de la enfermedad, su incidencia, la atención clínica y las prestaciones sociales de las personas afectadas (84,85).

3.7.1. Definición de COVID persistente

No existe una definición acordada internacionalmente. En España, numerosas sociedades científicas españolas junto con colectivos de pacientes, han elaborado una Guía clínica (84) en la que se define el COVID persistente del siguiente modo:

Complejo sintomático multiorgánico que afecta a aquellos pacientes que han padecido la COVID-19 (con diagnóstico confirmado por pruebas de laboratorio o sin él) y que permanecen con sintomatología tras la considerada fase aguda de la enfermedad, pasadas 4 e incluso 12 semanas, persistiendo los síntomas en el tiempo.

En esta definición no se contempla que los casos tengan un periodo libre de enfermedad, aunque de forma característica la clínica es fluctuante.

Distintas instituciones de Reino Unido (National Institute for Health and Clinical Excellence, Scottish Intercollegiate Guidelines Network y Royal College of General) consideran dos entidades dentro de la definición de COVID prolongado (86):

- COVID-19 sintomático continuo: signos y síntomas de COVID-19 de 4 a 12 semanas
- síndrome post COVID-19: signos y síntomas que se desarrollan durante o después de una infección compatible con COVID-19, continúan durante más de 12 semanas y no se explican por un diagnóstico alternativo

La Haute Autorité de Santé de Francia especifica tres criterios para identificar a los casos que sufren de "symptômes prolongés de la Covid-19" (87): haber presentado una forma sintomática de COVID-19, continuar con uno o más de los síntomas iniciales 4 semanas después y que estos síntomas no puedan explicarse por ningún otro diagnóstico

3.7.2. Incidencia y población más afectada

Determinar la incidencia de COVID persistente es complicado debido a la variedad de definiciones y la ausencia de vigilancia específica de la entidad. Otra dificultad es que los estudios están realizados en grupos de pacientes seleccionados, lo que no permite estimar la verdadera incidencia en el conjunto de la población. El Instituto Nacional de Estadística de Reino Unido con datos representativos de la población general, estimó que 1 de 5 personas con COVID tenía síntomas más allá de las 5 semanas [21% (IC95% 19,9-22,1)] y 1 de cada 10 más allá de las 12 semanas [9,9% (IC95% (6,7-14,79)] (88). En una encuesta de base poblacional en EEUU el porcentaje de personas con síntomas persistentes tras un episodio confirmado de COVID fue 30% a los 30 días, 25% a los 60 días y 15% a los 90 días (89).

Respecto a la población más afectada, en el estudio del Instituto Nacional de Estadística de Reino Unido, se observó una mayor incidencia en mujeres [23,6% (IC95%22,2-25,0)] versus hombres

[20,7% (IC95% 19,3-22,1)], y en las edades medianas de la vida (25 a 69 años)(90). En la encuesta de EEUU, el único factor asociado a COVID persistente fue la gravedad del cuadro inicial, medida por el número de síntomas (Figura 1) (79)

Otros estudios usan diferentes metodologías, definiciones y muestras poblacionales (usuarios de aplicaciones, pacientes hospitalizados, asociaciones de afectados...) lo que puede sesgar de forma muy importante los resultados (84,85).

3.7.3. Fisiopatología

Se desconoce la base fisiopatológica de este síndrome y se barajan varias teorías: la persistencia del virus en reservorios como el epitelio del intestino delgado desde donde continuaría activo (91,92), por la presencia de una respuesta inmune aberrante (93), por el daño producido por el efecto de autoanticuerpos contra proteínas inmunomoduladoras (94) o por la hiperactivación de la coagulación y las plaquetas (95).

3.7.4. Síntomas y signos

Los síntomas y signos referidos por las personas que padecen COVID persistente son extremadamente numerosos y variados, lo que añade complejidad al síndrome en cuanto a su diagnóstico y su requerimiento de atención sanitaria de carácter multidisciplinar. Los síntomas descritos más frecuente por aparatos y sistemas, se describen en la tabla 7 (89,96–102). Son comunes en el curso del COVID-19 persistente, la presentación intermitente de la clínica, la exacerbación de los síntomas con el esfuerzo físico o mental y la llamada “niebla mental”, que engloba múltiples síntomas asociados al deterioro cognitivo como la pérdida de memoria, la desorientación, la interferencia en las funciones ejecutivas o los problemas para el aprendizaje y la concentración (101).

Tabla 7. Clasificación de síntomas persistentes por aparatos y sistemas. Descripción general, no exhaustiva.

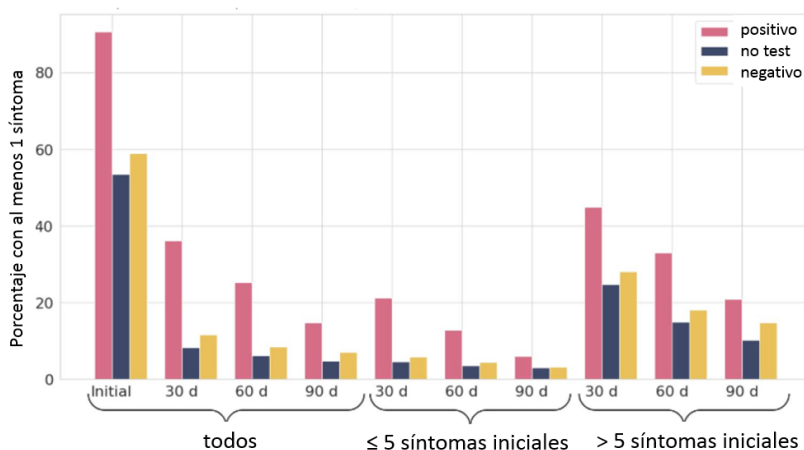
| Aparato/Sistema | Síntomas |
|-------------------------|--|
| Sistémicos | Cansancio, fiebre vs febrícula, debilidad, sofocos, sudoración, exacerbación tras el esfuerzo, pérdida ponderal |
| Neurológicas | Deterioro cognitivo, pérdida de memoria, “niebla mental”, alteraciones del lenguaje, alteraciones de la sensibilidad (parestias), trastornos del sueño, cefaleas, gusto y olfato, alucinaciones, cuadros confusionales, parálisis facial, disautonomía |
| Psiquiátricas | Ansiedad, bajo estado de ánimo, depresión, trastorno de estrés post-traumático. |
| Cardiovasculares | Ritmo cardiaco sobre todo taquicardias, presión arterial, varices, trombos, dolor torácico tipo angor |
| Dermatológico | Picores, urticaria, exantemas, cambios en piel y uñas, alopecia, perniosis |

| | |
|--|---|
| Gastrointestinales | Molestias/Dispepsia, reflujo, intestino irritable, anorexia, diarrea, disfagia |
| Pulmonar/respiratorio | Disnea, tos seca, estornudos, alteraciones saturación de oxígeno |
| Otorrinolaringológicos y oftalmológicos | Parálisis facial, ojos secos, visión borrosa, dolor de garganta, disfonía, acúfenos, vértigo |
| Reproductivos, genitourinarios y endocrinos | Alteraciones menstruación, relaciones sexuales, función urinaria-vejiga hiperactiva, debut diabético y alteraciones en tiroides |
| Inmunológicos y autoinmunes | Aparición de nuevas respuestas inmunes o aumento de las existentes, nuevas alergias/intolerancias a alimentos o fármacos |
| Musculoesquelético | Dolores osteomusculares y articulares, presión torácica , debilidad muscular, sarcopenia |

Fuente: elaboración propia basada en la literatura científica (89,96–102)

En la encuesta de base poblacional en EEUU se compararon los síntomas persistentes de un grupo de personas con COVID confirmado (357 casos, 9 de ellos requirieron hospitalización) versus 5.497 personas en las que se realizaron test diagnósticos de COVID resultando negativos y 19.095 personas sin ninguna prueba diagnóstica. Se recogieron los síntomas causados por cualquier proceso desde enero a octubre de 2020 y se compararon los grupos. El grupo que tuvo un episodio confirmado de COVID mostró de forma significativa mayor porcentaje de personas con síntomas persistentes (30% a los 30 días, 25% a los 60 días y 15% a los 90 días), comparados con los que tenían pruebas negativas (12%, 8% y 7%) y los que no se hicieron pruebas (8%, 6% y 5%). El grupo de personas diagnosticadas de COVID tuvo significativamente más sintomatología y más duradera que el resto. Los síntomas fueron muy variados, pero entre ellos, a los 30 días se asociaron a COVID de forma independiente la anosmia, la ageusia, la pérdida de memoria, el dolor torácico y la debilidad muscular. A los 60 días se asociaron a COVID esos mismos síntomas excepto la debilidad muscular y a los 90 días, los mismo síntomas que a los 30 días junto con dolores osteomusculares y articulares y confusión (Figura 2) (89).

Figura 2. Síntomas de duración mayor de 30 días, mayor de 60 días y mayor de 90 días. Encuesta poblacional en EE.UU, realizada entre enero y octubre 2020.



Personas con COVID confirmado (n=357, barra rosa), con PCR negativa (n= 5.497, barra amarilla) o sin pruebas diagnósticas (n= 19.095, barra azul).

Fuente: basado en Cirulli et al (89).

Para la mejor caracterización de esta entidad es importante contar con las voces de las personas que la padecen (103). Dado que es una enfermedad característicamente intermitente, con síntomas muy variados, que además afecta a personas que no tuvieron en su momento acceso a una prueba diagnóstica de confirmación de COVID, hay una gran confusión a la hora de ser diagnosticados y tratados y los afectados se sienten estigmatizados y no tenidos en cuenta (104). En este sentido, en España se realizó entre julio y octubre de 2020 una encuesta online diseñada de forma conjunta por la Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia (SEMG) y el colectivo de pacientes afectados por COVID persistente (@longcovidACTS). La persistencia de síntomas definida como mayor o igual a 12 semanas desde el diagnóstico de COVID-19 se constató en 1.834 participantes en la encuesta (media de edad 43 años, 50% tenían de 36-50 años, y 79% mujeres) con un tiempo medio de persistencia de síntomas de 6,2 meses. Estas personas referían una variedad de más de 200 síntomas entre los que destacaban el cansancio y el malestar general en más del 95%, dolor de cabeza, bajo estado de ánimo y dolores musculares en más del 80% y disnea, dolores en articulaciones, en el pecho y en la espalda y falta de concentración en más del 75%. A más del 70% les resultaba un esfuerzo atender sus obligaciones diarias y más de 30% refería dificultades incluso para el aseo personal. Si bien el 52% de los casos no fueron confirmados mediante pruebas diagnósticas de laboratorio, los autores destacan que no hubo diferencias significativas entre los grupos con o sin confirmación diagnóstica (102). Los resultados de esta encuesta son superponibles a otra realizada también a grupos de personas con COVID persistente con 3.762 participantes de 56 países. En este estudio 79 % eran mujeres, el 34% tenían entre 40-49 años y el 26 % entre 30-39 años, sólo el 8,4% de los participantes requirieron hospitalización y sólo el 27% tenían una confirmación diagnóstica realizada mediante PCR. Se describen al detalle más de 200 síntomas diferentes y se destacan los más frecuentes a los 6 meses: cansancio (78%), enfermedad exacerbada por el esfuerzo físico o mental (72%) y deterioro cognitivo (55%) (101). En ambas encuestas, la española y la internacional, la escasa

realización de pruebas diagnósticas respondió a la situación de la primera ola de pandemia, en la que las pruebas diagnósticas se priorizaron a los pacientes más graves.

3.8. Secuelas

La diferencia entre el síndrome de Long COVID y el COVID post agudo o crónico o las secuelas derivadas de COVID-19, no queda clara en muchas definiciones a nivel internacional, por lo que frecuentemente los estudios superponen unas entidades con otras (86,105). El término secuela a efectos de este informe, haría referencia a un daño órgano-específico más allá de las 12 semanas tras el inicio del cuadro de COVID agudo.

3.8.1. Secuelas pulmonares

Entre los supervivientes de COVID-19 se ha informado de un espectro de manifestaciones pulmonares, que van desde disnea (con o sin dependencia crónica de oxígeno) hasta daño pulmonar fibrótico. El desarrollo de fibrosis pulmonar tras el COVID-19 se produciría a consecuencia del daño agudo, que favorece el depósito de material hialino en las membranas alveolares, seguido por una fase posterior en la que los pulmones presentan depósito de fibrina e infiltración de células inflamatorias y fibroblastos, para que, finalmente, el tejido se vuelva fibrótico.

Al igual que los supervivientes del síndrome de distrés respiratorio del adulto (SDRA) causado por otras etiologías, la disnea es el síntoma persistente más común, con una prevalencia del 42-66% a los 60-100 días de seguimiento (96,97,106,107). La reducción en la capacidad de difusión monóxido de carbono es el deterioro fisiológico descrito con mayor frecuencia en los casos de COVID-19 post agudo, y se relaciona directamente con la gravedad de la enfermedad aguda (108-111), lo que ya se había observado en otras manifestaciones graves de infecciones víricas por SARS y MERS (112), así como tras cuadros de gripe moderados causados por el virus de la influenza H1N1 (113). Aunque es menos frecuente, se ha encontrado que los supervivientes de COVID-19 hospitalizados desarrollan restricción pulmonar a los 3 y 6 meses (114,115), lo que también se ha observado en poblaciones históricas de supervivientes de SDRA (116,117).

En un estudio en China, 349 casos que durante el COVID agudo requirieron ingreso hospitalario, se sometieron a una tomografía computarizada (TAC) de alta resolución a los 6 meses de la infección aguda, y el 50% tenían un patrón pulmonar anormal, generalmente en vidrio esmerilado (114). En otros estudios, se observaron en el TAC cambios fibróticos (sobre todo reticulaciones o bronquiectasias por tracción) 3 meses después del alta hospitalaria, en aproximadamente el 25% de los supervivientes de casos leves o moderados (110) y el 65% de los casos graves (115). Estas estimaciones de prevalencia de secuelas pulmonares, sugieren que los pacientes con mayor gravedad de COVID-19 agudo tienen el mayor riesgo de complicaciones pulmonares a largo plazo (114).

3.8.2. Secuelas neuro psiquiátricas

Los mecanismos que contribuyen a la neuropatología en COVID-19 pueden agruparse en categorías superpuestas de infección viral directa, inflamación sistémica grave, neuroinflamación, trombosis microvascular y neurodegeneración (118–121). Si bien, en otras infecciones por coronavirus se han detectado partículas virales en el cerebro (122), de momento no hay evidencias de que el SARS-CoV-2 infecte a las neuronas. Sin embargo, series de autopsias han demostrado que el SARS-CoV-2 puede causar cambios en el parénquima cerebral y los vasos, posiblemente por efectos sobre las barreras sangre-cerebro y sangre-líquido cefalorraquídeo, que provocan inflamación en neuronas, células de apoyo y vasculatura cerebral (123,124). Además, el exceso de activación de la respuesta inmunitaria se correlaciona directamente con los cambios cognitivo-conductuales (125). La inflamación cerebral crónica de bajo nivel, junto con la reducción en la capacidad de responder a nuevos antígenos y la acumulación de células T de memoria (características de la inmunosenescencia en el envejecimiento y la lesión tisular (126), pueden desempeñar un papel en los efectos persistentes del COVID-19. Otros mecanismos propuestos incluyen el drenaje linfático disfuncional de los órganos circunventriculares (127), así como la invasión viral en los espacios extracelulares del epitelio olfatorio y la difusión pasiva y el transporte axonal a través del complejo olfatorio (128). En pacientes con COVID-19 se han encontrado biomarcadores de lesión cerebral, como niveles elevados de cadena ligera de neurofilamento en sangre periférica (129), con un aumento más sostenido en infecciones graves (130), lo que sugiere la posibilidad de una lesión neuronal más crónica. Las secuelas psiquiátricas y psicológicas también se han asociado a los efectos del estrés post-traumático (TEPT) o a los efectos del tratamiento utilizado (131).

Las complicaciones neurológicas del COVID-19 agudo, como el ictus isquémico o hemorrágico (132), el daño hipóxico-anóxico, el síndrome de encefalopatía posterior reversible (133) y la mielitis aguda diseminada (134,135), pueden conducir a déficits neurológicos persistentes o permanentes que requieran una rehabilitación extensa. Además, la miopatía y las neuropatías de la enfermedad crítica aguda que resultan de la COVID-19 aguda o del efecto de los agentes bloqueadores neuromusculares utilizados en el paciente crítico pueden dejar síntomas residuales que persisten durante semanas o meses (136).

Después de un episodio agudo de COVID-19, aproximadamente el 30-40% de los pacientes tienen depresión y ansiedad clínicamente significativas, lo que se asemeja con las series de casos de infecciones previas por otros coronavirus graves (137–141). La ansiedad, la depresión y el insomnio estuvieron presentes en aproximadamente una cuarta parte de los pacientes a los 6 meses de seguimiento en un estudio chino sobre COVID-19 post-aguda (114). En particular, en este estudio se observaron síntomas de TEPT clínicamente significativos en aproximadamente el 30% de los pacientes con COVID-19 que requirieron hospitalización y pueden presentarse temprano durante la infección aguda o meses después (140,141). Un análisis de conjunto de datos a gran escala con la participación de 62.354 supervivientes de COVID-19 en los Estados Unidos estimó que la incidencia del primer episodio de enfermedad psiquiátrica entre los 14 y 90 días del diagnóstico fue del 18,1% (142). La probabilidad general estimada de diagnóstico de una nueva enfermedad psiquiátrica dentro de los 90 días posteriores al diagnóstico de COVID-19 fue del 5,8% (trastorno de ansiedad = 4,7%; trastorno del estado de ánimo = 2%; insomnio = 1,9%; demencia (entre los ≥ 65 años) = 1,6%). Estos valores fueron todos significativamente más altos

que en las cohortes de control emparejadas de pacientes diagnosticados con influenza y otras infecciones del tracto respiratorio (142).

3.8.3. Secuelas cardiovasculares

Los mecanismos que originan las secuelas cardiovasculares en el COVID-19 incluyen la invasión viral directa, la regulación a la baja de la ECA2, la inflamación y la respuesta inmunológica que afecta el tejido miocárdico, el pericárdico y el sistema de conducción (143,144). Los estudios de autopsia en 39 casos de COVID-19 detectaron virus en el tejido cardíaco del 62,5% de los pacientes (145). Los pacientes recuperados pueden haber aumentado de forma persistente la demanda cardiometabólica, como se observa en la evaluación a largo plazo de los supervivientes del SRAS (146). Esto puede estar asociado con una reserva cardíaca reducida, uso de corticosteroides y desregulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS). La fibrosis del miocardio y la miocardiopatía resultante tras una infección viral también pueden provocar arritmias por reentrada (147). Las arritmias pre-existentes también se pueden perpetuar debido a un estado catecolaminérgico por la elevación de las citocinas IL-6, IL-1 y factor de necrosis tumoral- α , que pueden prolongar los potenciales de acción ventriculares al modular la expresión del canal iónico de los cardiomiocitos (148). La disfunción autónoma después de una enfermedad viral, que da como resultado el síndrome de taquicardia ortostática postural y taquicardia sinusal inapropiada, también se ha observado previamente como resultado de la modulación adrenérgica (149,150).

Aproximadamente el 20% de los supervivientes de COVID-19 a los 60 días de seguimiento presentan dolor torácico (97,151). En un estudio realizado en China, el 9% y el 5% de los casos presentaban palpitaciones y dolor torácico a los 6 meses del episodio agudo (114). Se ha observado una mayor incidencia de miocardiopatía por estrés durante la pandemia de COVID-19 en comparación con los períodos prepandémicos (7,8 frente a 1,5-1,8%, respectivamente), aunque las tasas de mortalidad y reingreso en estos pacientes son similares (152). Los datos preliminares con imágenes de resonancia magnética cardíaca (RMC) sugieren que la inflamación del miocardio puede estar presente en tasas tan altas como 60% más de 2 meses después de un diagnóstico de COVID-19 (153).

3.8.4. Secuelas hematológicas

La coagulopatía asociada a COVID-19 es compatible con un estado hiperinflamatorio e hipercoagulable (154,155). Esto puede explicar las tasas desproporcionadamente altas (20-30%) de complicaciones trombóticas más que hemorrágicas en el COVID-19 agudo (156). El riesgo de complicaciones trombóticas en la fase post aguda de COVID-19 probablemente esté relacionado con la duración y gravedad de un estado hiperinflamatorio, aunque se desconoce cuánto tiempo persiste.

En la fase post aguda de la enfermedad el tromboembolismo venoso (TEV) podría ser <5%, aunque las observaciones proceden de estudios heterogéneos y retrospectivos, que aún ofrecen muchas dudas en cuanto a su interpretación (157–159).

3.8.5. Secuelas renales

El SARS-CoV-2 se ha aislado del tejido renal (160), y la necrosis tubular aguda es el hallazgo principal observado en las biopsias renales (161,162) y las autopsias (163,164) en COVID-19. La nefropatía asociada a COVID-19 se caracteriza por la variante colapsante de glomeruloesclerosis focal y segmentaria, con involución glomerular además de lesión tubular aguda, y se cree que se desarrolla en respuesta a la activación de interferón y quimiocinas (165,166). La asociación con los alelos de riesgo APOL1 sugiere que el SARS-CoV-2 actúa como un segundo factor en pacientes susceptibles, de manera similar al virus de inmunodeficiencia humana y otros virus (165). Los trombos en la microcirculación renal también pueden contribuir potencialmente al desarrollo de lesión renal (167).

La lesión renal aguda grave que requiere trasplante renal ocurre en el 5% de todos los pacientes hospitalizados y en el 20-31% de los pacientes que requieren UCI a causa del COVID-19 agudo (168–171). Según un estudio en China, a los 6 meses tras el inicio del cuadro, el 35% de los pacientes tenían una disminución de la tasa de filtración glomerular (<90 ml/min) y el 13% desarrolló una reducción de nueva aparición de TFGe después de la función renal normal documentada durante el COVID-19 agudo (114).

3.8.6. Secuelas endocrinas

Se ha observado cetoacidosis diabética (CAD) en pacientes sin diabetes mellitus conocida semanas o meses después de la resolución de los síntomas de COVID-19 agudo (172). Aún no se sabe cuánto tiempo persistirá el aumento de la gravedad de la diabetes preexistente o la predisposición a la CAD después de la infección, aunque existe un registro internacional (CoviDiab) que podrá en breve ofrecer estos resultados (173).

De manera similar, se han observado casos de tiroiditis subaguda con tirotoxicosis clínica semanas después de la resolución de los síntomas respiratorios (174,175). COVID-19 también puede potenciar la autoinmunidad tiroidea latente que se manifiesta como tiroiditis de Hashimoto de nueva aparición (176) o enfermedad de Graves (177).

4. Bibliografía

1. The Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. Vital Surveillances: The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID-19). China CDC Wkly [Internet]. febrero de 2020; Disponible en: <http://weekly.chinacdc.cn/en/article/id/e53946e2-c6c4-41e9-9a9b-fea8db1a8f51>

2. World Health Organization. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) [Internet]. 2020. Disponible en: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf>
3. Bai Y, Yao L, Wei T, Tian F, Jin D-Y, Chen L, et al. Presumed Asymptomatic Carrier Transmission of COVID-19. JAMA [Internet]. 21 de febrero de 2020 [citado 6 de marzo de 2020]; Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2762028>
4. Huang R, Xia J, Chen Y, Shan C, Wu C. A family cluster of SARS-CoV-2 infection involving 11 patients in Nanjing, China. Lancet Infect Dis. 28 de febrero de 2020;
5. Pan X, Chen D, Xia Y, Wu X, Li T, Ou X, et al. Asymptomatic cases in a family cluster with SARS-CoV-2 infection. Lancet Infect Dis. 19 de febrero de 2020;
6. Field Briefing: Diamond Princess COVID-19 Cases, 20 Feb Update [Internet]. [citado 4 de marzo de 2020]. Disponible en: <https://www.niid.go.jp/niid/en/2019-ncov-e/9417-covid-dp-fe-02.html>
7. Mizumoto K, Kagaya K, Zarebski A, Chowell G. Estimating the asymptomatic proportion of coronavirus disease 2019 (COVID-19) cases on board the Diamond Princess cruise ship, Yokohama, Japan, 2020. Eurosurveillance [Internet]. 12 de marzo de 2020 [citado 16 de marzo de 2020];25(10):2000180. Disponible en: <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.10.2000180>
8. Estudio ENE-COVID19: segunda ronda estudio nacional de sero-epidemiología de la infección por SARS-CoV-2 en España. Informe preliminar. [Internet]. 2020 jun. Disponible en: https://www.msbs.gob.es/ciudadanos/ene-covid/docs/ESTUDIO_ENE-COVID19_SEGUNDA_RONDA_INFORME_PRELIMINAR.pdf
9. Hu Z, Song C, Xu C, Jin G, Chen Y, Xu X, et al. Clinical characteristics of 24 asymptomatic infections with COVID-19 screened among close contacts in Nanjing, China. Sci China Life Sci. 4 de marzo de 2020;
10. Long Q-X, Tang X-J, Shi Q-L, Li Q, Deng H-J, Yuan J, et al. Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections. Nat Med [Internet]. 18 de junio de 2020 [citado 30 de junio de 2020];1-5. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41591-020-0965-6>
11. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic: increased transmission in the EU/EEA and the UK – seventh update [Internet]. European Center for Disease Control and Prevention; 2020 mar. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/RRA-seventh-update-Outbreak-of-coronavirus-disease-COVID-19.pdf>
12. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. JAMA Neurol [Internet]. junio de 2020 [citado 1 de julio de 2020];77(6):1-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7149362/>

13. Cao-Lormeau V-M, Blake A, Mons S, Lastere S, Roche C, Vanhomwegen J, et al. Guillain-Barre Syndrome outbreak associated with Zika virus infection in French Polynesia: a case-control study. *Lancet Lond Engl*. 29 de febrero de 2016;
14. Zheng Y-Y, Ma Y-T, Zhang J-Y, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol* [Internet]. 5 de marzo de 2020 [citado 16 de marzo de 2020];1-2. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41569-020-0360-5>
15. Ocular manifestations and clinical characteristics of 534 cases of COVID-19 in China: A cross-sectional study | medRxiv [Internet]. [citado 25 de marzo de 2020]. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.12.20034678v1>
16. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siati DR, Horoi M, Le Bon SD, Rodriguez A, et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol Off J Eur Fed Oto-Rhino-Laryngol Soc EUFOS Affil Ger Soc Oto-Rhino-Laryngol - Head Neck Surg*. 6 de abril de 2020;
17. Menni C, Valdes AM, Freidin MB, Sudre CH, Nguyen LH, Drew DA, et al. Real-time tracking of self-reported symptoms to predict potential COVID-19. *Nat Med*. 11 de mayo de 2020;
18. Haehner. Predictive Value of Sudden Olfactory Loss in the Diagnosis of COVID-19. *ORL; journal for oto-rhino-laryngology and its related specialties* [Internet]. 2020 [citado 3 de agosto de 2020];82(4):175-80. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32526759/>
19. Shedding of infectious SARS-CoV-2 in symptomatic neonates, children and adolescents | medRxiv [Internet]. [citado 13 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.27.20076778v1>
20. Mei H, Hu Y. [Characteristics, causes, diagnosis and treatment of coagulation dysfunction in patients with COVID-19]. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi Zhonghua Xueyexue Zazhi*. 5 de marzo de 2020;41(0):E002.
21. Centro Nacional de Epidemiología. Informe 69. Situación de COVID-19 en España. Casos diagnosticados a partir 10 de mayo Informe COVID-19 [Internet]. 2021 mar. Disponible en: https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/INFORMES/Informes%20COVID-19/INFORMES%20COVID-19%202021/Informe%20COVID-19.%20N%C2%BA%2069_%2010%20de%20marzo%20de%202021.pdf
22. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* [Internet]. 28 de febrero de 2020 [citado 6 de marzo de 2020]; Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2002032>
23. Clinical characteristics of patients hospitalized with COVID-19 in Spain: results from the SEMI-COVID-19 Network. | medRxiv [Internet]. [citado 29 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.05.24.20111971v1.article-metrics>

24. Berenguer J, Ryan P, Rodríguez-Baño J, Jarrín I, Carratalà J, Pachón J, et al. Characteristics and predictors of death among 4,035 consecutively hospitalized patients with COVID-19 in Spain. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. 4 de agosto de 2020;
25. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Situación de COVID-19 en España. Informe 33 [Internet]. 2020 may. Disponible en: <https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/INFORMES/Informes%20COVID-19/Informe%20n%C2%BA%2033.%20An%C3%A1lisis%20de%20los%20casos%20de%20COVID-19%20hasta%20el%2010%20de%20mayo%20en%20Espa%C3%B1a%20a%2029%20de%20mayo%20de%202020.pdf>
26. Karagiannidis C, Mostert C, Hentschker C, Voshaar T, Malzahn J, Schillinger G, et al. Case characteristics, resource use, and outcomes of 10 021 patients with COVID-19 admitted to 920 German hospitals: an observational study. *Lancet Respir Med*. 28 de julio de 2020;
27. IHME. Global burden of Disease [Internet]. 2017. Disponible en: <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>
28. Banegas JR, Graciani A, de la Cruz-Troca JJ, León-Muñoz LM, Guallar-Castillón P, Coca A, et al. Achievement of cardiometabolic goals in aware hypertensive patients in Spain: a nationwide population-based study. *Hypertens Dallas Tex* 1979. octubre de 2012;60(4):898-905.
29. Instituto Nacional de Estadística. Demografía y Población [Internet]. Disponible en: https://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/categoria.htm?c=Estadistica_P&cid=1254734710990
30. Morales Suárez-Varela M, Mohino Chocano M^a C, Soler Quiles C, Llopis-Morales A, Peraita-Costa I, Llopis-González A. [Prevalence of arterial hypertension and its association with anthropometry and diet in children (6 to 9 years old): ANIVA study]. *Nutr Hosp*. 7 de marzo de 2019;36(1):133-41.
31. Cinza Sanjurjo S, Prieto Díaz MÁ, Llisterri Caro JL, Barquilla García A, Rodríguez Padial L, Vidal Pérez R, et al. [Prevalence of obesity and cardiovascular comorbidity associated in patients included in the IBERICAN study]. *Semergen*. agosto de 2019;45(5):311-22.
32. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Situación de COVID-19 en España Informe 21 [Internet]. 2020 abr. Disponible en: <https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Paginas/InformesCOVID-19.aspx>
33. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Situación de COVID-19 en España. Informe 13 [Internet]. 2020 mar. Disponible en: <https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Paginas/InformesCOVID-19.aspx>
34. Pujadas E, Chaudhry F, McBride R, Richter F, Zhao S, Wajnberg A, et al. SARS-CoV-2 viral load predicts COVID-19 mortality. *Lancet Respir Med* [Internet]. 1 de septiembre de 2020 [citado 4 de enero de 2021];8(9):e70. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600\(20\)30354-4/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600(20)30354-4/abstract)

35. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *The Lancet*. marzo de 2020;395(10229):1033-4.
36. Channappanavar R, Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin Immunopathol*. 2017;39(5):529-39.
37. Tisoncik JR, Korth MJ, Simmons CP, Farrar J, Martin TR, Katze MG. Into the eye of the cytokine storm. *Microbiol Mol Biol Rev MMBR*. marzo de 2012;76(1):16-32.
38. Retrospective Analysis of Clinical Features in 101 Death Cases with COVID-19 | medRxiv [Internet]. [citado 4 de abril de 2020]. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.09.20033068v2>
39. Thachil J, Tang N, Gando S, Falanga A, Cattaneo M, Levi M, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost* [Internet]. [citado 13 de abril de 2020];n/a(n/a). Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jth.14810>
40. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost JTH*. 27 de marzo de 2020;
41. 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*. 13 de marzo de 2020;
42. Clinical features and laboratory inspection of novel coronavirus pneumonia (COVID-19) in Xiangyang, Hubei | medRxiv [Internet]. [citado 4 de abril de 2020]. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.23.20026963v1>
43. 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 Lond Engl*. 24 de enero de 2020;
44. Tabata S, Imai K, Kawano S, Ikeda M, Kodama T, Miyoshi K, et al. Non-severe vs severe symptomatic COVID-19: 104 cases from the outbreak on the cruise ship “Diamond Princess” in Japan. *medRxiv* [Internet]. 20 de marzo de 2020 [citado 4 de abril de 2020];2020.03.18.20038125. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.18.20038125v1>
45. Ma K-L, Liu Z-H, Cao C, Liu M-K, Liao J, Zou J-B, et al. COVID-19 Myocarditis and Severity Factors : An Adult Cohort Study. *medRxiv* [Internet]. 23 de marzo de 2020 [citado 4 de abril de 2020];2020.03.19.20034124. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.19.20034124v1>
46. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med*. 3 de marzo de 2020;

47. Zhao X, Zhang B, Li P, Ma C, Gu J, Hou P, et al. Incidence, clinical characteristics and prognostic factor of patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. medRxiv [Internet]. 20 de marzo de 2020 [citado 4 de abril de 2020];2020.03.17.20037572. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.17.20037572v1>
48. 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. 7 de febrero de 2020;
49. Arentz. Characteristics and Outcomes of 21 Critically Ill Patients With COVID-19 in Washington State [Internet]. JAMA. 2020 [citado 1 de julio de 2020]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32191259/>
50. Cao J, Tu W-J, Cheng W, Yu L, Liu Y-K, Hu X, et al. Clinical Features and Short-term Outcomes of 102 Patients with Corona Virus Disease 2019 in Wuhan, China. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am [Internet]. 2 de abril de 2020 [citado 1 de julio de 2020]; Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7184479/>
51. Mao L, Wang M, Chen S, He Q, Chang J, Hong C, et al. Neurological Manifestations of Hospitalized Patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective case series study. medRxiv [Internet]. 25 de febrero de 2020 [citado 4 de abril de 2020];2020.02.22.20026500. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.22.20026500v1>
52. Ullah W, Saeed R, Sarwar U, Patel R, Fischman DL. COVID-19 Complicated by Acute Pulmonary Embolism and Right-Sided Heart Failure. Jacc Case Rep [Internet]. 17 de abril de 2020 [citado 1 de julio de 2020]; Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7164919/>
53. Iba T, Levy JH, Levi M, Connors JM, Thachil J. Coagulopathy of Coronavirus Disease 2019. Crit Care Med [Internet]. 26 de mayo de 2020 [citado 1 de julio de 2020]; Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7255402/>
54. Divani AA, Andalib S, Di Napoli M, Lattanzi S, Hussain MS, Biller J, et al. Coronavirus Disease 2019 and Stroke: Clinical Manifestations and Pathophysiological Insights. J Stroke Cerebrovasc Dis [Internet]. agosto de 2020 [citado 1 de julio de 2020];29(8):104941. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7214348/>
55. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. Lancet Lond Engl. 28 de 2020;395(10229):1033-4.
56. Toscano. Guillain-Barré Syndrome Associated With SARS-CoV-2 [Internet]. The New England journal of medicine. 2020 [citado 1 de julio de 2020]. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32302082/?from_single_result=32302082&show_create_notification_links=False
57. European Centre for Disease Prevention and Control. Paediatric inflammatory multisystem syndrome and SARS-CoV-2 infection in children. [Internet]. 2020 may. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19-pandemic>

58. Rawson. Bacterial and Fungal Co-Infection in Individuals With Coronavirus: A Rapid Review to Support COVID-19 Antimicrobial Prescribing [Internet]. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2020 [citado 1 de julio de 2020]. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32358954/?from_single_result=Bacterial+and+fungal+co-infection+in+individuals+with+coronavirus%3A+A+rapid+review+to+support+COVID-19+antimicrobial+prescribing.
59. Koehler. COVID-19 Associated Pulmonary Aspergillosis. *Mycoses*. junio de 2020;63(6):528-34.
60. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Lond Engl*. 30 de enero de 2020;
61. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Informe sobre la situación de COVID-19 en España. Informe 14 [Internet]. Centro Nacional de Epidemiología; 2020 mar. Disponible en: <https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/INFORMES/Informes%20COVID-19/Informe%20n%C2%BA%2014.%20Situaci%C3%B3n%20de%20COVID-19%20en%20Espa%C3%B1a%20a%2024%20marzo%20de%202020.pdf>
62. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*. 22 de abril de 2020;323(20):2052-9.
63. To. COVID-19 re-infection by a phylogenetically distinct SARS-coronavirus-2 strain confirmed by whole genome sequencing. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* [Internet]. 25 de agosto de 2020 [citado 5 de noviembre de 2020];ciaa1275. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32840608/>
64. Tillet R. Genomic evidence for reinfection with SARS-CoV-2: a case study. *Lancet Infect Dis* [Internet]. [citado 5 de noviembre de 2020]; Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(20\)30764-7/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(20)30764-7/fulltext)
65. Van Elslande J, Vermeersch P, Vandervoort K, Wawina-Bokalanga T, Vanmechelen B, Wollants E, et al. Symptomatic SARS-CoV-2 reinfection by a phylogenetically distinct strain. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* [Internet]. 5 de septiembre de 2020 [citado 5 de noviembre de 2020]; Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7499557/>
66. Prado-Vivar B, Becerra-Wong M, Guadalupe JJ, Marquez S, Gutierrez B, Rojas-Silva P, et al. COVID-19 Re-Infection by a Phylogenetically Distinct SARS-CoV-2 Variant, First Confirmed Event in South America. [Internet]. Rochester, NY: Social Science Research Network; 2020 sep [citado 5 de noviembre de 2020]. Report No.: ID 3686174. Disponible en: <https://papers.ssrn.com/abstract=3686174>
67. COVID-19 reinfection tracker [Internet]. 2020 [citado 21 de diciembre de 2020]. Disponible en: <https://bnonews.com/index.php/2020/08/covid-19-reinfection-tracker/>

68. Hansen CH, Michlmayr D, Gubbels SM, Mølbak K, Ethelberg S. Assessment of protection against reinfection with SARS-CoV-2 among 4 million. *Lancet Lond Engl*. 27 de marzo de 2021;397(10280):1204-12.
69. Perez G, Banon T, Gazit S, Moshe SB, Wortsman J, Grupel D, et al. A 1 to 1000 SARS-CoV-2 reinfection proportion in members of a large healthcare provider in Israel: a preliminary report. *medRxiv [Internet]*. 8 de marzo de 2021 [citado 25 de mayo de 2021];2021.03.06.21253051. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.03.06.21253051v1>
70. Lumley SF, O'Donnell D, Stoesser NE, Matthews PC, Howarth A, Hatch SB, et al. Antibody Status and Incidence of SARS-CoV-2 Infection in Health Care Workers. *N Engl J Med [Internet]*. 11 de febrero de 2021 [citado 27 de mayo de 2021];384(6):533-40. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2034545>
71. Hall VJ, Foulkes S, Charlett A, Atti A, Monk EJM, Simmons R, et al. SARS-CoV-2 infection rates of antibody-positive compared with antibody-negative health-care workers in England: a large, multicentre, prospective cohort study (SIREN). *Lancet Lond Engl*. 17 de abril de 2021;397(10283):1459-69.
72. Abu-Raddad LJ, Chemaitelly H, Coyle P, Malek JA, Ahmed AA, Mohamoud YA, et al. SARS-CoV-2 reinfection in a cohort of 43,000 antibody-positive individuals followed for up to 35 weeks. *medRxiv [Internet]*. 15 de enero de 2021 [citado 27 de mayo de 2021];2021.01.15.21249731. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.01.15.21249731v1>
73. Harvey RA, Rassen JA, Kabelac CA, Turenne W, Leonard S, Klesh R, et al. Real-world data suggest antibody positivity to SARS-CoV-2 is associated with a decreased risk of future infection. *medRxiv [Internet]*. 20 de diciembre de 2020 [citado 27 de mayo de 2021];2020.12.18.20248336. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.12.18.20248336v1>
74. Public Health England. Investigation of novel SARS-CoV-2 variant. Variant of Concern 202012/01. Technical briefing 2 [Internet]. 2020 dic. Disponible en: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/948121/Technical_Briefing_VOC202012-2_Briefing_2_FINAL.pdf
75. Wang P, Wang M, Yu J, Cerutti G, Nair MS, Huang Y, et al. Increased Resistance of SARS-CoV-2 Variant P.1 to Antibody Neutralization. *bioRxiv [Internet]*. 2 de marzo de 2021 [citado 24 de mayo de 2021];2021.03.01.433466. Disponible en: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2021.03.01.433466v1>
76. Wang P, Nair MS, Liu L, Iketani S, Luo Y, Guo Y, et al. Antibody resistance of SARS-CoV-2 variants B.1.351 and B.1.1.7. *Nature*. mayo de 2021;593(7857):130-5.
77. Emergence of a SARS-CoV-2 variant of concern with mutations in spike glycoprotein | *Nature [Internet]*. [citado 24 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41586-021-03402-9>

78. Lansbury L, Lim B, Baskaran V, Lim WS. Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Infect* [Internet]. 2020 [citado 26 de octubre de 2020];266-75. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2020.05.046>
79. Davis B, Rothrock AN, Swetland S, Andris H, Davis P, Rothrock SG. Viral and atypical respiratory co-infections in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Emerg Physicians Open* [Internet]. 19 de junio de 2020 [citado 26 de octubre de 2020]; Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7323310/>
80. Olsen SJ. Decreased Influenza Activity During the COVID-19 Pandemic — United States, Australia, Chile, and South Africa, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 2020 [citado 29 de octubre de 2020];69. Disponible en: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6937a6.htm>
81. Ma S, Lai X, Chen Z, Tu S, Qin K. Clinical characteristics of critically ill patients co-infected with SARS-CoV-2 and the influenza virus in Wuhan, China. *Int J Infect Dis* [Internet]. 1 de julio de 2020 [citado 27 de octubre de 2020];96:683-7. Disponible en: [https://www.ijidonline.com/article/S1201-9712\(20\)30375-1/abstract](https://www.ijidonline.com/article/S1201-9712(20)30375-1/abstract)
82. Yue H, Zhang M, Xing L, Wang K, Rao X, Liu H, et al. The epidemiology and clinical characteristics of co-infection of SARS-CoV-2 and influenza viruses in patients during COVID-19 outbreak. *J Med Virol* [Internet]. 2020 [citado 27 de octubre de 2020];92(11):2870-3. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jmv.26163>
83. Meeting the challenge of long COVID. *Nat Med* [Internet]. diciembre de 2020 [citado 18 de diciembre de 2020];26(12):1803-1803. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41591-020-01177-6>
84. Documento colaborativo entre asociaciones de pacientes y sociedades científicas. Guía clínica para la atención al paciente Long COVID/COVID persistente [Internet]. 2021 may. Disponible en: https://www.semg.es/images/2021/Documentos/GUIA_CLINICA_COVID_Persistent_20210501_version_final.pdf
85. WHO Regional Office for Europe. In the wake of the pandemic POLICY BRIEF 39 Preparing for Long COVID [Internet]. 2021. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/339629/Policy-brief-39-1997-8073-eng.pdf>
86. National Institute for Health and Care excellence (NICE). COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19 [Internet]. 2020 dic. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188/chapter/4-Planning-care>
87. Symptômes prolongés suite à une Covid-19 de l'adulte - Diagnostic et prise en charge [Internet]. Haute Autorité de Santé. [citado 20 de mayo de 2021]. Disponible en: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3237041/fr/symptomes-prolonges-suite-a-une-covid-19-de-l-adulte-diagnostic-et-prise-en-charge
88. Office for National Statistics. The prevalence of long COVID symptoms and COVID-19 complications [Internet]. [citado 14 de enero de 2021]. Disponible en:

- <https://www.ons.gov.uk/news/statementsandletters/theprevalenceoflongcovidssymptomsandcovid19complications>
89. Long-term COVID-19 symptoms in a large unselected population | medRxiv [Internet]. [citado 5 de noviembre de 2020]. Disponible en:
<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.10.07.20208702v2>
 90. Office for National Statistics. Updated estimates of the prevalence of long COVID symptoms [Internet]. 2021 ene [citado 21 de mayo de 2021]. Disponible en:
<https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/healthandsocialcare/healthandlifeexpectancies/adhocs/12788updatedestimatesoftheprevalenceoflongcovidssymptoms>
 91. Immune-Based Prediction of COVID-19 Severity and Chronicity Decoded Using Machine Learning | bioRxiv [Internet]. [citado 14 de enero de 2021]. Disponible en:
<https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.12.16.423122v1>
 92. Gaebler C, Wang Z, Lorenzi JCC, Muecksch F, Finkin S, Tokuyama M, et al. Evolution of antibody immunity to SARS-CoV-2. *Nature* [Internet]. marzo de 2021 [citado 30 de abril de 2021];591(7851):639-44. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41586-021-03207-w>
 93. Ong SWX, Fong S-W, Young BE, Chan Y-H, Lee B, Amrun SN, et al. Persistent symptoms and association with inflammatory cytokine signatures in recovered COVID-19 patients. *Open Forum Infect Dis* [Internet]. [citado 24 de mayo de 2021]; Disponible en:
<https://academic.oup.com/ofid/advance-article/doi/10.1093/ofid/ofab156/6208280>
 94. Wang EY, Mao T, Klein J, Dai Y, Huck JD, Jaycox JR, et al. Diverse Functional Autoantibodies in Patients with COVID-19. *Nature* [Internet]. 19 de mayo de 2021 [citado 21 de mayo de 2021];1-9. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41586-021-03631-y>
 95. Persistent clotting protein pathology in Long COVID/ Post-Acute Sequelae of COVID-19 (PASC) is accompanied by increased levels of antiplasmin | medRxiv [Internet]. [citado 25 de mayo de 2021]. Disponible en:
<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.05.21.21257578v2?%253fcollection=>
 96. Garrigues E, Janvier P, Kherabi Y, Le Bot A, Hamon A, Gouze H, et al. Post-discharge persistent symptoms and health-related quality of life after hospitalization for COVID-19. *J Infect* [Internet]. 25 de agosto de 2020 [citado 5 de noviembre de 2020]; Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7445491/>
 97. Carfi A, Bernabei R, Landi F, for the Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *JAMA* [Internet]. 11 de agosto de 2020 [citado 19 de octubre de 2020];324(6):603-5. Disponible en:
<https://doi.org/10.1001/jama.2020.12603>
 98. Kosugi EM, Lavinsky J, Romano FR, Fornazieri MA, Luz-Matsumoto GR, Lessa MM, et al. Incomplete and late recovery of sudden olfactory dysfunction in COVID-19. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2020;86:490-6.

99. Li J, Long X, Zhu C, Wang H, Wang T, Lin Z, et al. Olfactory Dysfunction in Recovered Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Patients. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc* [Internet]. julio de 2020;35(7):1100-1. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32468632>
100. Otte M, Klussmann J, Luers J. Persisting olfactory dysfunction in patients after recovering from COVID-19. *J Infect* [Internet]. septiembre de 2020;81(3):e58. Disponible en: <http://europepmc.org/abstract/MED/32592702>
101. Characterizing Long COVID in an International Cohort: 7 Months of Symptoms and Their Impact | medRxiv [Internet]. [citado 29 de diciembre de 2020]. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.12.24.20248802v2>
102. Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia. COVID-19 persistente. Encuesta [Internet]. Disponible en: https://www.semng.es/images/2020/Noticias/20201111_Resultados_Encuesta_COVID_Persistente.pdf
103. Gorna R, MacDermott N, Rayner C, O'Hara M, Evans S, Agyen L, et al. Long COVID guidelines need to reflect lived experience. *The Lancet* [Internet]. 21 de diciembre de 2020 [citado 14 de enero de 2021];0(0). Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)32705-7/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)32705-7/abstract)
104. Ladds E, Rushforth A, Wieringa S, Taylor S, Rayner C, Husain L, et al. Persistent symptoms after Covid-19: qualitative study of 114 «long Covid» patients and draft quality principles for services. *BMC Health Serv Res*. 20 de diciembre de 2020;20(1):1144.
105. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, Madhavan MV, McGroder C, Stevens JS, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med* [Internet]. abril de 2021 [citado 24 de mayo de 2021];27(4):601-15. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41591-021-01283-z>
106. Halpin SJ, McIvor C, Whyatt G, Adams A, Harvey O, McLean L, et al. Postdischarge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: A cross-sectional evaluation. *J Med Virol*. febrero de 2021;93(2):1013-22.
107. Chopra V, Flanders SA, O'Malley M, Malani AN, Prescott HC. Sixty-Day Outcomes Among Patients Hospitalized With COVID-19. *Ann Intern Med*. abril de 2021;174(4):576-8.
108. Huang Y, Tan C, Wu J, Chen M, Wang Z, Luo L, et al. Impact of coronavirus disease 2019 on pulmonary function in early convalescence phase. *Respir Res* [Internet]. diciembre de 2020 [citado 24 de mayo de 2021];21(1):1-10. Disponible en: <https://respiratory-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12931-020-01429-6>
109. Mo X, Jian W, Su Z, Chen M, Peng H, Peng P, et al. Abnormal pulmonary function in COVID-19 patients at time of hospital discharge. *Eur Respir J* [Internet]. 18 de junio de 2020;55(6):2001217. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32381497>
110. Zhao Y-M, Shang Y-M, Song W-B, Li Q-Q, Xie H, Xu Q-F, et al. Follow-up study of the pulmonary function and related physiological characteristics of COVID-19 survivors three months after recovery. *EclinicalMedicine*. agosto de 2020;25:100463.

111. Méndez R, Latorre A, González-Jiménez P, Feced L, Bouzas L, Yépez K, et al. Reduced Diffusion Capacity in COVID-19 Survivors. *Ann Am Thorac Soc*. 20 de enero de 2021;
112. Ahmed H, Patel K, Greenwood DC, Halpin S, Lewthwaite P, Salawu A, et al. Long-term clinical outcomes in survivors of severe acute respiratory syndrome and Middle East respiratory syndrome coronavirus outbreaks after hospitalisation or ICU admission: A systematic review and meta-analysis. *J Rehabil Med*. 31 de mayo de 2020;52(5):jrm00063.
113. Liu W, Peng L, Liu H, Hua S. Pulmonary Function and Clinical Manifestations of Patients Infected with Mild Influenza A Virus Subtype H1N1: A One-Year Follow-Up. *PloS One*. 2015;10(7):e0133698.
114. Huang C, Huang L, Wang Y, Li X, Ren L, Gu X, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet Lond Engl*. 16 de enero de 2021;397(10270):220-32.
115. Shah AS, Wong AW, Hague CJ, Murphy DT, Johnston JC, Ryerson CJ, et al. A prospective study of 12-week respiratory outcomes in COVID-19-related hospitalisations. *Thorax*. 3 de diciembre de 2020;
116. Herridge MS, Tansey CM, Matté A, Tomlinson G, Diaz-Granados N, Cooper A, et al. Functional disability 5 years after acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 7 de abril de 2011;364(14):1293-304.
117. Burnham EL, Hyzy RC, Paine R 3rd, Coley C 2nd, Kelly AM, Quint LE, et al. Chest CT features are associated with poorer quality of life in acute lung injury survivors. *Crit Care Med*. febrero de 2013;41(2):445-56.
118. Heneka MT, Golenbock D, Latz E, Morgan D, Brown R. Immediate and long-term consequences of COVID-19 infections for the development of neurological disease. *Alzheimers Res Ther*. 4 de junio de 2020;12(1):69.
119. Muccioli L, Pensato U, Cani I, Guarino M, Cortelli P, Bisulli F. COVID-19-Associated Encephalopathy and Cytokine-Mediated Neuroinflammation. *Ann Neurol*. octubre de 2020;88(4):860-1.
120. Pilotto A, Padovani A. Reply to the Letter «COVID-19-Associated Encephalopathy and Cytokine-Mediated Neuroinflammation». *Ann Neurol*. octubre de 2020;88(4):861-2.
121. South K, McCulloch L, McColl BW, Elkind MS, Allan SM, Smith CJ. Preceding infection and risk of stroke: An old concept revived by the COVID-19 pandemic. *Int J Stroke Off J Int Stroke Soc*. octubre de 2020;15(7):722-32.
122. Desforges M, Le Coupanec A, Stodola JK, Meessen-Pinard M, Talbot PJ. Human coronaviruses: viral and cellular factors involved in neuroinvasiveness and neuropathogenesis. *Virus Res*. 19 de diciembre de 2014;194:145-58.
123. Romero-Sánchez CM, Díaz-Maroto I, Fernández-Díaz E, Sánchez-Larsen Á, Layos-Romero A, García-García J, et al. Neurologic manifestations in hospitalized patients with COVID-19: The ALBACOVID registry. *Neurology*. 25 de agosto de 2020;95(8):e1060-70.

124. Reichard. Neuropathology of COVID-19: A Spectrum of Vascular and Acute Disseminated Encephalomyelitis (ADEM)-like Pathology. *Acta neuropathologica* [Internet]. julio de 2020 [citado 1 de julio de 2020]; Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32449057/?from_single_result=Neuropathological+Features+of+Covid
125. Bortolato B, Carvalho AF, Soczynska JK, Perini GI, McIntyre RS. The Involvement of TNF- α in Cognitive Dysfunction Associated with Major Depressive Disorder: An Opportunity for Domain Specific Treatments. *Curr Neuropharmacol*. 2015;13(5):558-76.
126. Aiello A, Farzaneh F, Candore G, Caruso C, Davinelli S, Gambino CM, et al. Immunosenescence and Its Hallmarks: How to Oppose Aging Strategically? A Review of Potential Options for Therapeutic Intervention. *Front Immunol*. 2019;10:2247.
127. Perrin R, Riste L, Hann M, Walther A, Mukherjee A, Heald A. Into the looking glass: Post-viral syndrome post COVID-19. *Med Hypotheses*. noviembre de 2020;144:110055.
128. Morbini P, Benazzo M, Verga L, Pagella FG, Mojoli F, Bruno R, et al. Ultrastructural Evidence of Direct Viral Damage to the Olfactory Complex in Patients Testing Positive for SARS-CoV-2. *JAMA Otolaryngol-- Head Neck Surg*. 1 de octubre de 2020;146(10):972-3.
129. Ameres M, Brandstetter S, Toncheva AA, Kabesch M, Leppert D, Kuhle J, et al. Association of neuronal injury blood marker neurofilament light chain with mild-to-moderate COVID-19. *J Neurol*. diciembre de 2020;267(12):3476-8.
130. Kanberg N, Ashton NJ, Andersson L-M, Yilmaz A, Lindh M, Nilsson S, et al. Neurochemical evidence of astrocytic and neuronal injury commonly found in COVID-19. *Neurology*. 22 de septiembre de 2020;95(12):e1754-9.
131. Szcześniak D, Gładka A, Misiak B, Cyran A, Rymaszewska J. The SARS-CoV-2 and mental health: From biological mechanisms to social consequences. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* [Internet]. 10 de enero de 2021;104:110046-110046. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32730915>
132. Trejo-Gabriel-Galán JM. Stroke as a complication and prognostic factor of COVID-19. *Neurol Barc Spain*. junio de 2020;35(5):318-22.
133. Parauda SC, Gao V, Gewirtz AN, Parikh NS, Merkler AE, Lantos J, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome in patients with COVID-19. *J Neurol Sci*. 15 de septiembre de 2020;416:117019.
134. Ellul MA, Benjamin L, Singh B, Lant S, Michael BD, Easton A, et al. Neurological associations of COVID-19. *Lancet Neurol*. septiembre de 2020;19(9):767-83.
135. Paterson RW, Brown RL, Benjamin L, Nortley R, Wiethoff S, Bharucha T, et al. The emerging spectrum of COVID-19 neurology: clinical, radiological and laboratory findings. *Brain J Neurol*. 1 de octubre de 2020;143(10):3104-20.
136. Tankisi H, Tankisi A, Harbo T, Markvardsen LK, Andersen H, Pedersen TH. Critical illness myopathy as a consequence of Covid-19 infection. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol*. agosto de 2020;131(8):1931-2.

137. Lam MH-B, Wing Y-K, Yu MW-M, Leung C-M, Ma RCW, Kong APS, et al. Mental morbidities and chronic fatigue in severe acute respiratory syndrome survivors: long-term follow-up. *Arch Intern Med.* 14 de diciembre de 2009;169(22):2142-7.
138. Lee SH, Shin H-S, Park HY, Kim JL, Lee JJ, Lee H, et al. Depression as a Mediator of Chronic Fatigue and Post-Traumatic Stress Symptoms in Middle East Respiratory Syndrome Survivors. *Psychiatry Investig.* enero de 2019;16(1):59-64.
139. Lee AM, Wong JGWS, McAlonan GM, Cheung V, Cheung C, Sham PC, et al. Stress and psychological distress among SARS survivors 1 year after the outbreak. *Can J Psychiatry Rev Can Psychiatr.* abril de 2007;52(4):233-40.
140. Mazza MG, De Lorenzo R, Conte C, Poletti S, Vai B, Bollettini I, et al. Anxiety and depression in COVID-19 survivors: Role of inflammatory and clinical predictors. *Brain Behav Immun.* octubre de 2020;89:594-600.
141. Rogers JP, Chesney E, Oliver D, Pollak TA, McGuire P, Fusar-Poli P, et al. Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic. *Lancet Psychiatry.* julio de 2020;7(7):611-27.
142. Taquet M, Luciano S, Geddes JR, Harrison PJ. Bidirectional associations between COVID-19 and psychiatric disorder: retrospective cohort studies of 62 354 COVID-19 cases in the USA. *Lancet Psychiatry.* febrero de 2021;8(2):130-40.
143. Gemayel C, Pelliccia A, Thompson PD. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* diciembre de 2001;38(7):1773-81.
144. Siripanthong B, Nazarian S, Muser D, Deo R, Santangeli P, Khanji MY, et al. Recognizing COVID-19-related myocarditis: The possible pathophysiology and proposed guideline for diagnosis and management. *Heart Rhythm.* septiembre de 2020;17(9):1463-71.
145. Lindner D, Fitzek A, Bräuninger H, Aleshcheva G, Edler C, Meissner K, et al. Association of Cardiac Infection With SARS-CoV-2 in Confirmed COVID-19 Autopsy Cases. *JAMA Cardiol.* 1 de noviembre de 2020;5(11):1281-5.
146. Wu Q, Zhou L, Sun X, Yan Z, Hu C, Wu J, et al. Altered Lipid Metabolism in Recovered SARS Patients Twelve Years after Infection. *Sci Rep [Internet].* 22 de agosto de 2017 [citado 16 de marzo de 2020];7(1):1-12. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41598-017-09536-z>
147. Liu PP, Blet A, Smyth D, Li H. The Science Underlying COVID-19: Implications for the Cardiovascular System. *Circulation.* 7 de julio de 2020;142(1):68-78.
148. Lazzerini PE, Laghi-Pasini F, Boutjdir M, Capecchi PL. Cardioimmunology of arrhythmias: the role of autoimmune and inflammatory cardiac channelopathies. *Nat Rev Immunol.* enero de 2019;19(1):63-4.
149. Agarwal AK, Garg R, Ritch A, Sarkar P. Postural orthostatic tachycardia syndrome. *Postgrad Med J.* julio de 2007;83(981):478-80.

150. Lau S-T, Yu W-C, Mok N-S, Tsui P-T, Tong W-L, Cheng SWC. Tachycardia amongst subjects recovering from severe acute respiratory syndrome (SARS). *Int J Cardiol.* 8 de abril de 2005;100(1):167-9.
151. Carvalho-Schneider C, Laurent E, Lemaigen A, Beaufiles E, Bourbao-Tournois C, Laribi S, et al. Follow-up of adults with noncritical COVID-19 two months after symptom onset. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* febrero de 2021;27(2):258-63.
152. Jabri A, Kalra A, Kumar A, Alameh A, Adroja S, Bashir H, et al. Incidence of Stress Cardiomyopathy During the Coronavirus Disease 2019 Pandemic. *JAMA Netw Open.* 1 de julio de 2020;3(7):e2014780.
153. Puntmann VO, Carerj ML, Wieters I, Fahim M, Arendt C, Hoffmann J, et al. Outcomes of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Patients Recently Recovered From Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol [Internet].* 27 de julio de 2020 [citado 19 de octubre de 2020]; Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.3557>
154. Pavoni V, Giancesello L, Pazzi M, Stera C, Meconi T, Frigieri FC. Evaluation of coagulation function by rotation thromboelastometry in critically ill patients with severe COVID-19 pneumonia. *J Thromb Thrombolysis.* agosto de 2020;50(2):281-6.
155. Chaudhary R, Kreutz RP, Bliden KP, Tantry US, Gurbel PA. Personalizing Antithrombotic Therapy in COVID-19: Role of Thromboelastography and Thromboelastometry. *Thromb Haemost.* noviembre de 2020;120(11):1594-6.
156. Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood.* 4 de junio de 2020;135(23):2033-40.
157. Patell R, Bogue T, Koshy A, Bindal P, Merrill M, Aird WC, et al. Postdischarge thrombosis and hemorrhage in patients with COVID-19. *Blood.* 10 de septiembre de 2020;136(11):1342-6.
158. Roberts LN, Whyte MB, Georgiou L, Giron G, Czuprynska J, Rea C, et al. Postdischarge venous thromboembolism following hospital admission with COVID-19. *Blood.* 10 de septiembre de 2020;136(11):1347-50.
159. Salisbury R, Iotchkova V, Jaafar S, Morton J, Sangha G, Shah A, et al. Incidence of symptomatic, image-confirmed venous thromboembolism following hospitalization for COVID-19 with 90-day follow-up. *Blood Adv.* 22 de diciembre de 2020;4(24):6230-9.
160. Su H, Yang M, Wan C, Yi L-X, Tang F, Zhu H-Y, et al. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. *Kidney Int.* julio de 2020;98(1):219-27.
161. Kudose S, Batal I, Santoriello D, Xu K, Barasch J, Peleg Y, et al. Kidney Biopsy Findings in Patients with COVID-19. *J Am Soc Nephrol JASN.* septiembre de 2020;31(9):1959-68.
162. Sharma P, Uppal NN, Wanchoo R, Shah HH, Yang Y, Parikh R, et al. COVID-19-Associated Kidney Injury: A Case Series of Kidney Biopsy Findings. *J Am Soc Nephrol JASN.* septiembre de 2020;31(9):1948-58.

163. Golmai P, Larsen CP, DeVita MV, Wahl SJ, Weins A, Rennke HG, et al. Histopathologic and Ultrastructural Findings in Postmortem Kidney Biopsy Material in 12 Patients with AKI and COVID-19. *J Am Soc Nephrol JASN*. septiembre de 2020;31(9):1944-7.
164. Santoriello D, Khairallah P, Bombback AS, Xu K, Kudose S, Batal I, et al. Postmortem Kidney Pathology Findings in Patients with COVID-19. *J Am Soc Nephrol JASN*. septiembre de 2020;31(9):2158-67.
165. Velez JCQ, Caza T, Larsen CP. COVAN is the new HIVAN: the re-emergence of collapsing glomerulopathy with COVID-19. *Nat Rev Nephrol*. octubre de 2020;16(10):565-7.
166. Peleg Y, Kudose S, D'Agati V, Siddall E, Ahmad S, Nickolas T, et al. Acute Kidney Injury Due to Collapsing Glomerulopathy Following COVID-19 Infection. *Kidney Int Rep [Internet]*. 28 de abril de 2020 [citado 25 de mayo de 2021];5(6):940-5. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7186120/>
167. Jhaveri KD, Meir LR, Flores Chang BS, Parikh R, Wanchoo R, Barilla-LaBarca ML, et al. Thrombotic microangiopathy in a patient with COVID-19. *Kidney Int [Internet]*. agosto de 2020 [citado 25 de mayo de 2021];98(2):509-12. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7276225/>
168. Robbins-Juarez SY, Qian L, King KL, Stevens JS, Husain SA, Radhakrishnan J, et al. Outcomes for Patients With COVID-19 and Acute Kidney Injury: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Kidney Int Rep [Internet]*. 25 de junio de 2020 [citado 25 de mayo de 2021];5(8):1149-60. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7314696/>
169. Cummings MJ, Baldwin MR, Abrams D, Jacobson SD, Meyer BJ, Balough EM, et al. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. *Lancet Lond Engl*. 6 de junio de 2020;395(10239):1763-70.
170. Gupta S, Hayek SS, Wang W, Chan L, Mathews KS, Melamed ML, et al. Factors Associated With Death in Critically Ill Patients With Coronavirus Disease 2019 in the US. *JAMA Intern Med*. 1 de noviembre de 2020;180(11):1436-47.
171. Stevens JS, King KL, Robbins-Juarez SY, Khairallah P, Toma K, Alvarado Verduzco H, et al. High rate of renal recovery in survivors of COVID-19 associated acute renal failure requiring renal replacement therapy. *PloS One*. 2020;15(12):e0244131.
172. Suwanwongse K, Shabarek N. Newly diagnosed diabetes mellitus, DKA and COVID-19: causality or coincidence? - A report of 3 cases. *J Med Virol [Internet]*. 24 de julio de 2020 [citado 25 de mayo de 2021]; Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7404645/>
173. Rubino F, Amiel SA, Zimmet P, Alberti G, Bornstein S, Eckel RH, et al. New-Onset Diabetes in Covid-19. *N Engl J Med*. 20 de agosto de 2020;383(8):789-90.
174. Ruggeri RM, Campenni A, Siracusa M, Frazzetto G, Gullo D. Subacute thyroiditis in a patient infected with SARS-COV-2: an endocrine complication linked to the COVID-19 pandemic. *Horm Athens Greece*. marzo de 2021;20(1):219-21.

175. Brancatella A, Ricci D, Viola N, Sgrò D, Santini F, Latrofa F. Subacute Thyroiditis After Sars-COV-2 Infection. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 de julio de 2020;105(7).
176. Tee LY, Harjanto S, Rosario BH. COVID-19 complicated by Hashimoto's thyroiditis. *Singapore Med J.* 16 de julio de 2020;
177. Mateu-Salat M, Urgell E, Chico A. SARS-COV-2 as a trigger for autoimmune disease: report of two cases of Graves' disease after COVID-19. *J Endocrinol Invest.* octubre de 2020;43(10):1527-8.