



SECRETARÍA DE ESTADO DE
SANIDAD

DIRECCIÓN GENERAL DE
SALUD PÚBLICA, CALIDAD E
INNOVACIÓN

**Centro de Coordinación de Alertas y
Emergencias Sanitarias**

INFORMACIÓN CIENTÍFICA-TÉCNICA

Información clínica COVID-19

Actualización, 25 de marzo 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 el formato, no el contenido

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

Contenido

1. Casos asintomáticos	3
2. Sintomatología	3
2.1. Características clínicas de los casos hospitalizados	4
3. Evolución clínica	5
3.1. Curso clínico	5
3.2. Comorbilidades	5
3.3. Marcadores de gravedad	7
3.4. Complicaciones clínicas.....	9
3.5. Reinfecciones	10
3.6. Co-infecciones	11
3.7. COVID persistente o “Long COVID”	12
3.8. Secuelas.....	14
3.9. Factores asociados con la mortalidad	15
4. Bibliografía	16

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 cardíaco 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).

2.1. Características clínicas de los casos hospitalizados

Las primeras series que se encuentran publicadas corresponden a los casos hospitalizados en China (31,43,80, 134,152, 167,168, . Posteriormente se han añadido otras en el resto del mundo. Los síntomas más frecuentes que presentaban los pacientes en el momento del ingreso en todas las series son la fiebre, la astenia y la tos. Sin embargo, en algunas series la fiebre no suele estar presente (24). El patrón radiológico más frecuente en todas las series fue el infiltrado alveolar (Tabla 1).

Tabla 1. Características clínicas y radiológicas de los casos de COVID-19 hospitalizados de series de casos.

	Guan (n=1.099) %	Casas (n=6.422) %	Berenguer (n=4.035) %
	China	España	España
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS			
Fiebre al ingreso	43,1	86,2	40,9
Tos	67,8	76,5	71,8
Astenia	38,1	47,5	64
Anorexia	ND	22,4	

Mialgias	14,9	-	24,9
Disnea	18,7	57,6	49,1
Expectoración	33,7	-	24,1
Dolor de garganta	13,9	-	30,8
Diarrea	3,8	22,5	12
Náuseas/vómito	5,0	-	12,4
Mareo	ND	-	
Cefalea	13,6	-	11,4
Escalofríos	11,5	-	
Hipotensión			18,8
Taquipnea marcada			10,9
Anosmia		6,3	1,8
Hallazgos radiológicos			
Infiltrados alveolares unilateral	ND	23,1	22,28
Infiltrados alveolares bilaterales	51,8	63,5	55,32
Infiltrados intersticiales	14,7	-	-

Fuente: Elaboración propia basada en los estudios de Guan, Casas y Berenguer (22,28,29).

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 (30), 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 2).

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 3).

Tabla 2. 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
Inmunosupre-sión	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 (1,22,28,29,31,32)

Tabla 3. 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 (40), ^b Estimación propia con datos de Banegas, Morales y el INE (41–43) ^c Estudio IBERICAN (Identificación de la población Española de Riesgo Cardiovascular y renal) (44); ^d Situación de COVID-19 en España a 6 de abril de 2020. ISCIII. Informe nº 21 (45) ^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 (46).

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 (33) .

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 (34–36) 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 (37). 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 (38). 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)(39). Los parámetros de laboratorio que podrían ser considerados marcadores de gravedad de los casos de COVID-19 se describen en la Tabla 4.

Tabla 4. 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: creatinin 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 (54); Cao (55); Huang (26); Guan (22); Tabata (56); Ma (57); Ruan(58); Zhao (59);

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 (23).
- **Cardíacas:** arritmias, lesión cardíaca aguda, shock , cardiomiopatía (23,47,48)
- **Tromboembólicas:** tromboembolismo pulmonar, accidente cerebro vascular (incluso en <50 años sin factores de riesgo) (49–52).
- **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 (26,53).
- **Otras complicaciones inflamatorias:** síndrome de Guillain-Barré a los 5-10 días del inicio de los síntomas (60). En niños se ha descrito un síndrome inflamatorio multisistémico similar a la enfermedad de Kawasaki y un síndrome de shock tóxico (61).
- **Infecciones secundarias:** no parecen complicaciones comunes pero se han descrito en algunas series (62). En pacientes inmunodeprimidos con SDRA se han descrito casos de aspergilosis invasiva sin que se conozca la frecuencia de esta complicación (63).

Las complicaciones más frecuentes de los casos hospitalizados se resumen en la Tabla 5.

Tabla 5. 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 (21–23,29,64,65).

3.5. Reinfecciones

En el verano 2020 se publicaron los primeros 4 casos de posibles reinfecciones sintomáticas bien documentadas (66–69). A finales de 2020 había más de 30 casos confirmados documentados de reinfección y más de 2000 casos posibles descritos en todo el mundo (70). El intervalo entre el primer y segundo episodio de infección en los casos confirmados fue de media 80 días (rango 10-185 días). En la mayor parte de los casos el primer episodio fue moderado, mientras que en 5 casos el segundo episodio fue más grave que el primero llegando a fallecer uno de estos casos (tabla 6) (70)

Tabla 6. Características de los casos de reinfección confirmados publicados hasta finales de diciembre 2020

localización	edad/sexo	intervalo libre	síntomas (1er episodio)	síntomas (2º episodio)	recuperado
México	M	64	sintomático	sintomático	ND
Brasil	41/F	145	ND	ND	Sí
Perú	6/F	97	Moderado	Moderado	ND
Brasil	37/F	116	Moderado	Moderado	Sí
Corea Sur	21/F	10	Moderado	Moderado	Sí
Bélgica	39/F	185	Moderado	Moderado	Sí
Suecia	53/F	120	Moderado	Moderado	Sí
España	62/M	147	Moderado	Grave	Sí
Holanda	89/F	54	Moderado	Grave	No
Bélgica	30/M	143	Moderado	Moderado	Sí
Bélgica	25/F	115	Moderado	Moderado	Sí
Qatar	20s/M	45	N/A	N/A	Sí
Qatar	40s/M	70	N/A	N/A	Sí
Qatar	40s/F	87	N/A	N/A	Sí
Qatar	20s/M	54	N/A	N/A	Sí
EE.UU.	60s	118	Grave	Moderado	Sí
India	27/M	60	Moderado	Moderado	Sí
India	31/M	59	Ninguno	Moderado	Sí
India	27/M	13	Ninguno	Moderado	Sí
India	24/F	48	Moderado	Moderado	Sí
EE.UU.	42/M	51	Moderado	Grave	Sí
India	28/F	101	Ninguno	Ninguno	Sí
India	25/M	100	Ninguno	Ninguno	Sí
Ecuador	46/M	47	Moderado	Moderado	Sí
EE.UU.	25/M	31	Moderado	Grave	Sí
Holanda	60s/M	12	Moderado	Grave	Sí
Holanda	80s/M	23	Moderado	Moderado	Sí
Holanda	60+	60	N/A	N/A	Sí
Bélgica	51/F	93	Moderado	Moderado	Sí
Hong Kong	33/M	123	Moderado	Ninguno	Sí

H: hombre; M: mujer; ND: no disponible

Fuente: COVID-19 reinfection tracker (70).

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 (71,72). Los principales resultados de estos dos metaanálisis se resumen en la tabla 7 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 7. Resultados principales de dos metaanálisis sobre coinfección de SARS-CoV-2 con otros patógenos.

Autor (año) (ref)	Lansbury <i>et al.</i> (2020)(71)	Davis <i>et al.</i> (2020)(72)
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 (73).

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 (74). 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 (75).

3.7. COVID persistente o “Long COVID”

Un porcentaje de personas describen síntomas prolongados y recurrentes, durante semanas o meses, tras el primer episodio de COVID-19, independientemente de la gravedad de éste. Aunque aún no se ha definido con precisión lo que se entiende por COVID persistente o “Long COVID” 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 (76).

El Instituto Nacional de Estadística de Reino Unido ha estimado que 1 de 5 personas con COVID tiene síntomas más allá de las 5 semanas y 1 de cada 10 más allá de las 12 semanas (77). Se desconoce de igual forma la base fisiopatológica de este síndrome y se barajan tres teorías: la persistencia del virus en reservorios como el epitelio del intestino delgado desde donde continuaría activo, por la presencia de una respuesta inmune aberrante desregulada por exceso y el daño producido por el efecto de la autoinmunidad (78–80).

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 8 (81–88). 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 o los problemas para el aprendizaje y la concentración (87).

Se ha especulado mucho acerca de si los síntomas persistentes de las personas afectadas por la entidad descrita, podrían atribuirse al estrés emocional por la situación que hemos vivido con la pandemia. En este sentido, en una 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 1) (81).

Tabla 8. Clasificación de síntomas persistentes por aparatos y sistemas. Descripción general, no exhaustiva.

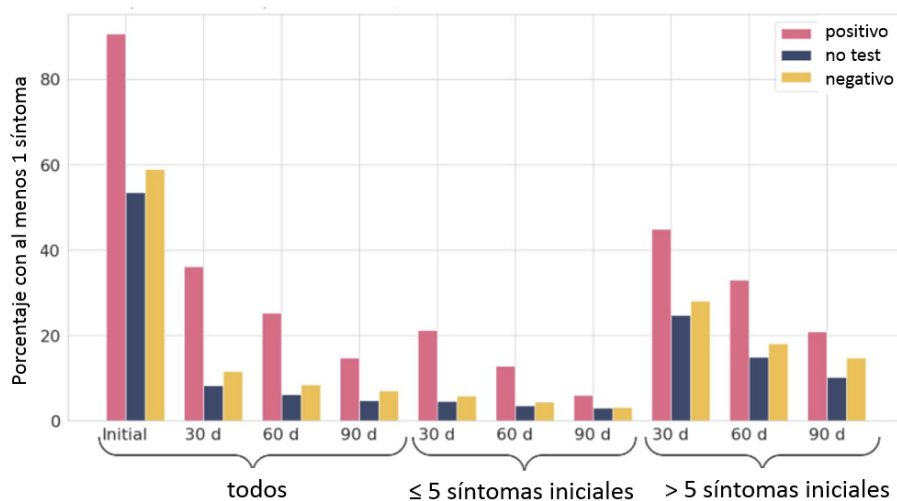
Aparato/Sistema	Síntomas
Sistémicos	Cansancio, fiebre, debilidad, sofocos, sudoración, exacerbación tras el esfuerzo
Neurológicas	Deterioro cognitivo, pérdida de memoria, “niebla mental”, alteraciones del lenguaje, alteraciones de la sensibilidad (parestesias), trastornos del sueño, cefaleas, gusto y olfato, alucinaciones.
Psiquiátricas	Ansiedad, bajo estado de ánimo, depresión.
Cardiovasculares	Ritmo cardiaco, presión arterial, varices, trombos, dolor torácico
Dermatológico	Picores, urticaria, exantemas, cambios en piel y uñas, alopecia
Gastrointestinales	Molestias, reflujo, intestino irritable, anorexia, diarrea
Pulmonar/respiratorio	Disnea, tos seca, estornudos, alteraciones saturación de oxígeno
Otorrinolaringológicos y oftalmológicos	Parálisis facial, ojos secos, visión borrosa, dolor de garganta, disfonía, acúfenos.
Reproductivos, genitourinarios y endocrinos	Alteraciones menstruación, relaciones sexuales, función urinaria, diabetes
Inmunológicos y autoinmunes	Aparición de nuevas respuestas inmunes o aumento de las existentes
Musculoesquelético	Dolores osteomusculares y articulares, presión torácica

Fuente: elaboración propia basada en la literatura científica (81–88)

Para la mejor caracterización de esta entidad es importante contar con las voces de las personas que la padecen (89). 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 (90). 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 (88). 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%) (87). En ambas encuestas, la española y la internacional, la baja realización de pruebas diagnósticas respondió a la situación de la primera ola de pandemia, en la que escasearon las pruebas diagnósticas priorizándose aquellas situaciones de los pacientes más graves.

Figura 1. 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 (81).

3.8. Secuelas

Una secuela bien descrita tras un cuadro de COVID-19 es el desarrollo de fibrosis pulmonar. El daño agudo favorece el depósito de material hialino en las membranas alveolares y en una fase

posterior los pulmones presentan depósito de fibrina e infiltración de células inflamatorias y fibroblastos, para que, finalmente, el tejido se vuelva fibrótico. En diversos estudios se han observado lesiones residuales posteriores a la resolución del cuadro agudo mediante pruebas de imagen o autopsias (91,92). Dos estudios han observado la presencia de fibrosis tras COVID-19 en alrededor del 40% de los pacientes (39% y 44% respectivamente). En ambos estudios, los casos con fibrosis fueron los que tuvieron clínica más grave, mayor afectación pulmonar y edad avanzada (93,94). Sin embargo, es aún pronto para determinar si estos hallazgos se podrán resolver con el tiempo o si progresarán a fibrosis pulmonar crónica. En otra serie de 110 casos, se observó deterioro en las pruebas de función pulmonar, sobretodo en la capacidad de difusión del monóxido de carbono a las 4-6 semanas desde el inicio de síntomas que observaron en el 47% de los casos (95). En un estudio realizado en Italia, un 43% de una serie de 143 pacientes presentaban disnea residual un mes después del alta, aunque este síntoma se consideró de carácter multifactorial (afectación respiratoria, cardíaca y ansiedad, entre otras) (83).

El SARS-CoV-2 podría también generar un daño prolongado o permanente a nivel neurológico. Estas lesiones se producirían principalmente por la respuesta inmune generada por la liberación de citoquinas, de forma secundaria a fenómenos de hipercoagulabilidad que resultan en accidentes cerebrovasculares y por daño directo del virus dada la presencia de receptores ACE2 en el tejido cerebral. Además, también se afecta el sistema nervioso periférico por la interacción con los receptores ACE2, generando miopatías y neuropatías (96). Un estudio, donde se reclutaron 60 pacientes COVID-19 y 39 controles, analizó las resonancias magnéticas cerebrales de los mismos y detectaron anomalías volumétricas y microestructurales en las cortezas olfativas centrales, sustancia blanca parcial en el hemisferio derecho en pacientes COVID-19 recuperados, lo que indica daño neurológico (97).

Se han analizado las complicaciones cardiovasculares, encontrando cuadros de daño miocárdico agudo que implicaría un peor pronóstico a largo plazo desencadenando una potencial insuficiencia cardíaca (98). En China se realizó un estudio a 538 pacientes con más de tres meses de alta hospitalaria donde encontraron que el 13% tenía secuelas cardiovasculares, siendo la más importante el aumento de la frecuencia cardíaca en reposo, y 7 pacientes informaron de un diagnóstico reciente de hipertensión (99). También se informó sobre un caso de miocarditis en un paciente de 31 años que se desarrolló tres semanas después de la recuperación de COVID-19 (100). En un estudio de cohortes se observó que 78 de 100 pacientes presentaban anomalías en resonancias magnéticas cardíacas con una mediana de 71 días después del diagnóstico y 36 de ellos reportaban disnea y fatiga una vez superado el cuadro agudo (101).

Finalmente, se han realizado diversos estudios referentes a las secuelas psiquiátricas y psicológicas. No se ha podido evidenciar que la etiología esté asociada al proceso inflamatorio del virus de por sí, a los efectos del estrés post-traumático o a los efectos del tratamiento utilizado. Los cuadros más frecuentes han sido la depresión y ansiedad (102).

3.9. Factores asociados con la mortalidad

Según la serie publicada por el CDC de China con un total de 1.023 muertes entre los casos confirmados (44.672) la letalidad bruta fue 2,3%. El grupo de edad ≥ 80 años tuvo la letalidad más

alta de todos los grupos de edad con 14,8%. Los pacientes que no presentaban comorbilidades tuvieron una tasa de letalidad de 0,9%, frente a los pacientes con comorbilidades que tuvieron tasas mucho más altas: 10,5% para aquellos con enfermedad cardiovascular, 7,3% para diabetes, 6,3% para enfermedad respiratoria crónica, 6,0% para hipertensión y 5,6% para el cáncer (1).

En una cohorte retrospectiva de 191 pacientes en dos hospitales de China, en los que fallecieron 54 personas, se analizan los factores asociados a la mortalidad. Se tuvieron en cuenta los siguientes posibles factores de riesgo: edad, sexo, fumador en el momento del ingreso, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad coronaria, diabetes, hipertensión arterial, carcinoma, enfermedad renal crónica y otras comorbilidades. En el estudio univariante, quedaron asociadas significativamente a una mayor mortalidad: la edad, la enfermedad coronaria, la diabetes y la HTA. Tras ajustar las variables, en el modelo de regresión logística multivariable, sólo resultó asociada de forma significativa a la mortalidad la edad (OR: 1,10; IC95%: 1,03–1,17 por cada año de incremento; $p=0,0043$). En este estudio se encontró también que algunos parámetros medidos en el momento del ingreso, también pueden predecir la mortalidad: el índice SOFA (por sus siglas en inglés de Sequential Organ Failure Assessment (OR: 5,65; IC95%: 2,61–12,23; $p<0,0001$), y el dímero D mayor de 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (OR: 18,42; IC95%: 2,64–128,55; $p=0,0033$) (103).

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.mscbs.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. 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;
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. 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;
24. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med* [Internet]. 24 de febrero de 2020 [citado 6 de marzo de 2020];0(0). Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600\(20\)30079-5/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600(20)30079-5/abstract)
25. Chan JF-W, Yuan S, Kok K-H, To KK-W, Chu H, Yang J, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet Lond Engl*. 24 de enero de 2020;
26. 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;
27. Informe sobre la situación de COVID-19 en España. CNE. SiVies. CNM (ISCIII); 2020 mar.
28. 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>
29. 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;
30. 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

31. 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>
32. 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;
33. 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)
34. 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.
35. Channappanavar R, Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin Immunopathol*. 2017;39(5):529-39.
36. 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.
37. 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>
38. 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>
39. 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;
40. IHME. Global burden of Disease [Internet]. 2017. Disponible en: <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>

41. 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.
42. Instituto Nacional de Estadística. Demografía y Población [Internet]. Disponible en: https://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/categoria.htm?c=Estadistica_P&cid=1254734710990
43. 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.
44. 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.
45. 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>
46. 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>
47. 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/>
48. 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/>
49. 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>
50. 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/>
51. 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/>
52. 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/>
53. 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.
 54. 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;
 55. 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>
 56. 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>
 57. 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>
 58. 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;
 59. 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>
 60. 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
 61. 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>
 62. 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.
63. Koehler. COVID-19 Associated Pulmonary Aspergillosis. *Mycoses*. junio de 2020;63(6):528-34.
 64. 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>
 65. 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.
 66. 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/>
 67. 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)
 68. 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/>
 69. 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>
 70. 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/>
 71. 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>
 72. 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/>
 73. 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>
74. 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)
75. 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>
76. 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>
77. 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/theprevalenceoflongcovidsymptomsandcovid19complications>
78. Evolution of Antibody Immunity to SARS-CoV-2 | bioRxiv [Internet]. [citado 14 de enero de 2021]. Disponible en: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.11.03.367391v1>
79. Diverse Functional Autoantibodies in Patients with COVID-19 | medRxiv [Internet]. [citado 14 de enero de 2021]. Disponible en:
<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.12.10.20247205v4>
80. 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>
81. 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>
82. 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/>
83. 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>
84. 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.

85. 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>
86. 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>
87. 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>
88. 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
89. 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)
90. 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.
91. Ojo AS, Balogun SA, Williams OT, Ojo OS. Pulmonary Fibrosis in COVID-19 Survivors: Predictive Factors and Risk Reduction Strategies. Kuwano K, editor. *Pulm Med* [Internet]. 11 de agosto de 2020;2020:6175964. Disponible en: <https://doi.org/10.1155/2020/6175964>
92. Vasarmidi E, Tsitoura E, Spandidos D A, Tzanakis N, Antoniou K M. Pulmonary fibrosis in the aftermath of the Covid-19 era (Review). *Exp Ther Med* [Internet]. 1 de septiembre de 2020;20(3):2557-60. Disponible en: <https://doi.org/10.3892/etm.2020.8980>
93. Wei J, Yang H, Lei P, Fan B, Qiu Y, Zeng B, et al. Analysis of thin-section CT in patients with coronavirus disease (COVID-19) after hospital discharge. *J X-Ray Sci Technol* [Internet]. 2020;28(3):383-9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32474479>
94. Yu M, Liu Y, Xu D, Zhang R, Lan L, Xu H. Prediction of the Development of Pulmonary Fibrosis Using Serial Thin-Section CT and Clinical Features in Patients Discharged after Treatment for COVID-19 Pneumonia. *Korean J Radiol*. junio de 2020;21(6):746-55.
95. 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>
96. Fiani B, Covarrubias C, Desai A, Sekhon M, Jarrah R. A Contemporary Review of Neurological Sequelae of COVID-19. *Front Neurol* [Internet]. 23 de junio de 2020;11:640-640. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32655489>

97. Lu Y, Li X, Geng D, Mei N, Wu P-Y, Huang C-C, et al. Cerebral Micro-Structural Changes in COVID-19 Patients - An MRI-based 3-month Follow-up Study. *EClinicalMedicine* [Internet]. 3 de agosto de 2020;25:100484-100484. Disponible en: https://www.unboundmedicine.com/medline/citation/32838240/Cerebral_Micro-Structural_Changes_in_COVID-19_Patients_-_An_MRI-based_3-month_Follow-up_Study.
98. Mitrani RD, Dabas N, Goldberger JJ. COVID-19 cardiac injury: Implications for long-term surveillance and outcomes in survivors. *Heart Rhythm* [Internet]. 26 de junio de 2020;S1547-5271(20)30625-1. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32599178>
99. Xiong Q, Xu M, Li J, Liu Y, Zhang J, Xu Y, et al. Clinical sequelae of COVID-19 survivors in Wuhan, China: a single-centre longitudinal study. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 23 de septiembre de 2020; Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1198743X20305759>
100. Sardari A, Tabarsi P, Borhany H, Mohiaddin R, Houshmand G. Myocarditis detected after COVID-19 recovery. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* [Internet]. mayo de 2020; Disponible en: <http://europemc.org/abstract/MED/32462177>
101. 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>
102. 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>
103. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet Lond Engl*. 11 de marzo de 2020;