ACADEMIA DE FARMACIA DE LA COMUNITAT VALENCIANA

COVID-19: MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE UNA NUEVA PANDEMIA

Discurso de presentación del Académico de Número

Ilmo. Sr. Dr. D. Javier Hernández Haba

Discurso de recepción como Académico Correspondiente

Ilmo. Sr. Dr. D. Arturo Artero Mora

Leídos en Valencia el día 6 de abril de 2022

Covid-19: Manifestaciones clínicas de una nueva pandemia

© Arturo Artero Mora. 2022
I.S.B.N. 978-84-124615-5-8

Edición e impresión:
Art Grafic, Fotografía y Artes Gráficas S.L.
C/ San Francisco de Borja, 12 bajo. 46007 Valencia
www.artgrafic.es · correo@artgrafic.es · 96 384 13 10

Impreso en España
Valencia, 2022

Este libro no podrá ser reproducido, ni total ni parcialmente, sin el permiso previo y por escrito de su autor. Ninguna de las partes de la misma puede ser reproducida, almacenada ni transmitida en ninguna forma ni por medio alguno, electrónico, mecánico o de grabación, incluido fotocopias, o por cualquier otra forma. Reservados todos los derechos.

ACADEMIA DE FARMACIA DE LA COMUNITAT VALENCIANA

COVID-19: MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE UNA NUEVA PANDEMIA

Discurso de presentación del Académico de Número

Ilmo. Sr. Dr. D. Javier Hernández Haba

Discurso de recepción como Académico Correspondiente

Ilmo. Sr. Dr. D. Arturo Artero Mora

DISCURSO DE PRESENTACIÓN DEL ACADÉMICO NUMERARIO

Excmo. Sr. Dr. D. Javier Hernández Haba

Excmo. Sr. Presidente de la Academia de Farmacia de la Comunidad Valenciana

Excmos e Ilmos. Señores Académicos

Queridos compañeros y amigos

Señoras y Señores

Agradezco a la Academia el honor que me otorga haciéndome su portavoz en la presentación del Dr. Arturo Artero Mora, como nuevo Académico Correspondiente. Es gratificante el poder expresar, no solamente lo que de protocolario tenga este breve discurso, sino también hacer constancia del afecto que me une con el nuevo académico.

Y si honrado me siento por esta representación, no lo soy menos por la persona que hoy recibimos en la academia, dada la brillantez de su labor profesional como Jefe de Medicina Interna en el ámbito hospitalario como ha quedado demostrada en estos últimos años de pandemia por COVID-19 por su entrega al cuidado de sus pacientes.

El Dr. Arturo Artero nació en Valencia, y es un gran amante de la naturaleza y el montañismo, de tal forma que siempre que puede se refugia en el Peucal, Naquera, en plena Sierra de la Calderona, donde sigue en contacto con la naturaleza.

Estudió en Valencia, en el Instituto de Enseñanza Media Juan de Garay, y desde pequeño siempre tuvo claro que quería ser médico. Estudió la Licenciatura de Medicina y Cirugía en la Universitat de València, obteniendo el Grado de Licenciatura en 1980, y aunque no tenía antecedentes familiares, en la actualidad junto con su mujer, Ana, y sus hijas Ana y Silvia, ya son 4 los médicos que integran la familia.

Tras aprobar el examen MIR, se traslada a Madrid con su esposa a realizar su especialización, él en Medicina Interna y Ana en Pediatría. Son años de intenso trabajo clínico en el Hospital Ramón y Cajal, con innumerables guardias y largas jornadas en el Servicio de Medicina Interna dirigido por el profesor D. Manuel Serrano Ríos, discípulo del profesor Jiménez Díaz. Es en ese periodo donde rodeado de unos jóvenes internistas, procedentes en su mayoría de la Fundación Jiménez Díaz, aprende las bases de la Medicina y adquiere su vocación por la Medicina Interna entendida desde una visión global del paciente.

En 1986 regresa a Valencia e inicia su trabajo de tesis doctoral sobre receptores esteroideos en el cáncer de mama, bajo la dirección de los profesores D. Javier García-Conde Bru y Dª Ana Lluch Hernández, con el que obtiene el grado de doctor en 1987, con la calificación de Apto *Cum Laude*. Es entonces cuando inicia su actividad profesional como especialista de medicina interna en el Hospital Clínico de Valencia, dedicándose preferentemente a una nueva pandemia, el SIDA. En nuestro país el VIH/SIDA se extendió fundamentalmente entre personas usuarias de droga por vía parenteral y la atención a estos pacientes era especialmente difícil, tanto más al no disponer de un tratamiento eficaz. Fueron años de aprendizaje en el diagnóstico y tratamiento de múltiples infecciones oportunistas: tuberculosis, pneumocistosis, toxoplasmosis,

criptococosis, etc. En 1992 se traslada al Hospital Universitario Dr. Peset, inicialmente como médico adjunto y desde el año 2003 como Jefe de Servicio de Medicina Interna.

Su actividad universitaria ha estado vinculada a la Universitat de València, inicialmente como colaborador docente del Departamento de Medicina desde 1991 hasta 1993, en que obtiene una plaza de Profesor Asociado Asistencial, posteriormente Profesor Asociado de Universidad y en el año 2018 Profesor Titular de Medicina. Es Diplomado en Metodología de la Investigación Clínica por la Escuela Nacional de Sanidad en 1994.

Fruto de ese tiempo de formación en Madrid, forma un grupo de estudio con compañeros de otros lugares de España, con los que consiguen 3 proyectos financiados por el FISS para realizar estudios sobre la idoneidad del uso de antimicrobianos en infecciones adquiridas en la comunidad. En 1997 obtiene una beca para estancias de profesores e investigadores de Universidad de la Generalitat Valenciana y realiza una estancia en *St. George's School of Medicine* de la Universidad de Londres.

Ha sido responsable de la Unidad de Investigación del Hospital Universitario Dr. Peset, y miembro de la Junta de Departamento de Salud Valencia – Dr. Peset. Vocal de la Comisión Técnica del I Plan del SIDA de la Comunidad Valenciana y miembro del Grupo de Expertos de Enfermedades Infecciosas de la Conselleria de Sanidad. En el Hospital Universitario Dr. Peset, formó parte durante 6 años del Comité Ético de Investigación Clínica compartiendo innumerables horas con nuestro admirado profesor D. Víctor Jiménez Torres, Académico Fundador de esta Academia a título póstumo y honorífico.

El Dr. Artero tiene una larga experiencia docente universitaria, habiendo impartido docencia pregrado en las disciplinas clínicas de Patología Médica, Patología General, Enfermedades Infecciosas, Enfermedades del Aparato Locomotor y Prácticas Tuteladas. Ha sido Tutor de Residentes de Medicina Interna durante más de 20 años, contribuyendo a la formación de decenas de internistas. Es autor de 45 capítulos de libros docentes y 9 libros, entre los que destaca su Manual de Enfermedades Infecciosas, que es libro de texto en diversas universidades españolas.

Su actividad investigadora ha dado lugar a 75 trabajos científicos publicados en revistas indexadas en el JCR sobre temas principalmente de patología infecciosa. Ha presentado más de 150 comunicaciones a congresos nacionales e internacionales y dirigido 4 tesis doctorales, todas ellas con la calificación de Sobresaliente *Cum Laude*. Sus principales líneas de investigación han sido la idoneidad del tratamiento antibiótico empírico y la determinación de factores clínicos pronósticos en la sepsis y en la infección urinaria.

Es revisor habitual de *Critical Care Medicine, BMC Infectious Diseases* y otras múltiples revistas científicas y miembro del Consejo Editorial de *BMC Geriatrics* y de "Revista Española de Quimioterapia". Pertenece a la Sociedad Española de Medicina Interna, donde forma parte del grupo asesor de enfermedades infecciosas, a la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica y a la *European Society of Internal Medicine*.

Por último, quiero resaltar el hecho de que el Dr. Artero es un médico clínico y es en su labor diaria en el hospital en la que basa sus actividades docentes y de investigación, para que finalmente éstas puedan revertir en beneficio de sus pacientes.

La especialidad de Medicina Interna está reconocida como esencial por las organizaciones sanitarias. Estamos asistiendo a un envejecimiento progresivo de nuestra sociedad, de forma que hoy en día la mayor parte de los recursos sanitarios se consumen en la población mayor de sesenta y cinco años, y los internistas se ocupan de las patologías más prevalentes de esta población. Atienden fundamentalmente a pacientes mayores, en los que coexisten diversas enfermedades - insuficiencia cardiaca, hipertensión, diabetes, infecciones, EPOC, etc -, es lo que se denomina el paciente pluripatológico de edad avanzada, y el internista es un experto en este campo.

Nuestra forma de vida actual nos conduce a tasas cada vez mayores de obesidad y diabetes, que unidas al tabaco, hipertensión, y dislipemia, hacen que las enfermedades cardiovasculares sean la primera causa de mortalidad. Y ante estos problemas los internistas ofrecen una visión global del paciente. En los últimos años han actuado en primera línea ante los problemas emergentes de salud pública (síndrome tóxico, drogadicción, SIDA o la pandemia de la nueva variante de gripe A (H1N1) de 2009).

En estos tiempos de la pandemia de COVID-19 el Dr. Artero ha estado encargado de dirigir el Servicio de Medicina Interna de su Hospital. Ya no se trataba de hacer únicamente un trabajo personal como médico, sino también de coordinar un equipo que tenía que trabajar con recursos limitados y a veces en circunstancias difíciles, como cuando eran sus propios compañeros los que estaban hospitalizados.

Especialmente difícil fue el tratar a pacientes que tenían que estar aislados, con el sufrimiento añadido que esto les ocasionaba y el tener que comunicar malas noticias a los familiares a través del teléfono. Pero también ha sido un tiempo en el que comprobó la entrega de todos los profesionales, microbiólogos, médicos especialistas, cirujanos, farmacéuticos, enfermeras, celadores… "No hubiéramos podido cuidar a los pacientes sin formar un equipo con todos ellos". También es de destacar el comportamiento de los estudiantes de Medicina de la Universidad de Valencia que ayudaron en todo lo que pudieron hasta que las dimensiones de la pandemia les obligó a tener que abandonar las prácticas en el hospital y seguir la docencia telepresencial, de las que el Dr. Artero estuvo encargado en la asignatura de Enfermedades Infecciosas.

Estoy convencido que la calidad científica y humana del nuevo Académico, el Dr. Arturo Artero, resultará enormemente enriquecedora. Démosle, por tanto, la bienvenida a esta su Academia de Farmacia de la Comunidad de Valenciana.

He dicho.

Ilmo Sr. Dr. D. Arturo Artero Mora

COVID-19: MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE UNA NUEVA PANDEMIA

SALUTACIÓN

Buenas tardes

Excmo. Sr. Presidente de la AFCV,

Excmas. e Ilmas. Señoras y Señores Académicos,

Familiares, compañeros y amigos

Señoras y Señores:

En primer lugar, Quiero agradecer a todos los Académicos el haber aceptado mi candidatura como Académico Correspondiente de la Academia de Farmacia de la Comunitat Valenciana. Y en especial quiero dar las gracias a los Académicos que han avalado mi candidatura de ingreso, a D. Javier Hernández, D. Agustín Llopis y D. Julio Muelas. Al profesor Hernández, a quien me siento unido por lazos de amistad, quiero expresarle mi sincero agradecimiento por su inestimable apoyo y

por sus amables palabras en su discurso de presentación.

Como recién llegado acudo con ilusión, consciente de la responsabilidad que asumo para responder a las exigencias científicas e intelectuales requeridas en esta institución, y con la esperanza de corresponder al honor que se me otorga con mi trabajo en pro de los fines de la Academia.

Desde el convencimiento de que para alcanzar el mayor nivel de salud de nuestra población es necesario el trabajo conjunto de todos los profesionales sanitarios, es para mí especialmente grato iniciar esta andadura con farmacéuticos y otros profesionales de tan reconocido prestigio como los que integran esta Academia.

Antes de empezar mi discurso quiero expresar mi reconocimiento a todos los profesionales sanitarios que han atendido a los pacientes con COVID-19. De manera muy especial, quiero dar las gracias a todos mis compañeros del Hospital Universitario Doctor Peset por su entrega al cuidado de los pacientes con COVID-19.

En esta sede del Muy Ilustre Colegio Oficial de Farmacéuticos de Valencia, quiero manifestar mi reconocimiento a todos los farmacéuticos, por su dedicación al cuidado de los pacientes con COVID-19, asesorándoles en las medidas a tomar, participando en el diagnóstico de la infección y en su tratamiento. Por último, quiero expresar mi agradecimiento a los farmacéuticos del Servicio de Farmacia de mi hospital, por su gran formación técnica, por su visión clínica y por el apoyo que siempre he recibido de todos ellos.

INTRODUCCIÓN

A finales de 2019 se identificó un nuevo coronavirus como causante de un brote de neumonía en China, en la ciudad de Wuhan, capital de la provincia de Hubei[1,2]. Se trataba del séptimo de los coronavirus que afectan al ser humano. Inicialmente se le llamó 2019-nCoV y posteriormente se le denominó *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* (SARS-CoV-2). El origen del SARS-CoV-2 es incierto, si bien parece probable que proceda del murciélago, dada la similitud que presenta con coronavirus de estos animales[3]. La Organización Mundial de la Salud en febrero de 2020 llamó a la enfermedad que ocasionaba *coronavirus disease 2019* (COVID-19)[4]. El virus ha producido una pandemia cuya magnitud ha superado a todas las existentes desde la pandemia de la gripe de 2018[5].

El SARS-CoV-2 es un virus de ARN con envoltura de cadena sencilla en sentido positivo y un genoma de 30 kilobases. La secuenciación completa de su genoma y el análisis filogenético ha permitido clasificarlo como un betacoronavirus, en el mismo subgénero que el virus causante del SARS (SARS-CoV). El virus penetra en la célula hospedadora a tra-

vés del receptor del enzima conversor de la angiotensina 2 (ECA-2), al igual que el SARS-CoV, y su unión al receptor se establece a través de la proteína S (*Spike*) del virus[6]. La proteasa celular TMPRSS2 también juega un papel en la entrada del virus en la célula[7].

El SARS-CoV-2, al igual que otros virus, desarrolla a lo largo del tiempo una serie de mutaciones, de las que algunas han dado lugar a variantes que han sido motivo de especial atención por su posible aumento de transmisibilidad y patogenicidad. A 9 de julio de 2021, la OMS había designado siete variantes de interés y cuatro variantes preocupantes[8]. Según la denominación de la OMS estas últimas cuatro variantes son:

1) Alfa (B.1.1.7), cuyas primeras muestras se documentaron en el Reino Unido en septiembre de 2020.

2) Beta (B.1.351), cuyas primeras muestras se documentaron en Sudáfrica en mayo 2020.

3) Gamma (P.1), cuyas primeras muestras se documentaron en Brasil en noviembre de 2020.

4) Delta (B.1.617.2), cuyas primeras muestras se documentaron en India en octubre de 2020.

Estas variantes están asociadas a uno o más de los siguientes cambios en un grado que resulte significativo para la salud pública mundial: aumento de la transmisibilidad, aumento de la virulencia, disminución de la eficacia de las medidas sociales y de salud pública o de los medios de diagnóstico, de las vacunas o de los tratamientos disponibles. La variante Delta ha sido motivo de especial preocupación al asociarse a un aumento de la transmisibilidad y probablemente con un riesgo mayor de enfermedad grave y hospitalización, si bien la eficacia de la vacuna parece conservarse alta frente a la enfermedad grave y la necesidad de hospitalización[9, 10].

En noviembre de 2021 se identificó una nueva variante de SARS-CoV-2 procedente de Botsana y poco después de Sudáfrica, a la que se le denominó ómicron (B.1.1.529) y el 26 de noviembre la OMS la consideró como una nueva variante preocupante[11]. Esta quinta variante preocupante se caracteriza por albergar en su genoma más de 50

mutaciones, de las cuales 32 se encuentran en el gen de la proteína S, lo que supone un salto importante con respecto a las 13 mutaciones encontradas en la variante delta (B.1.617.2). Si bien el mayor número de mutaciones en el genoma de una variante no necesariamente significa que ésta tenga un mayor peligro, la variante ómicron no tardó en ser un motivo de gran preocupación al comprobar su extraordinaria transmisibilidad. En unas semanas la variante ómicron fue la predominante en Sudáfrica, a finales de noviembre de 2021 se había extendido a múltiples países de Europa, América y Oceanía[12, 13] y a principios de 2022 se había convertido en la variante predominante o casi exclusiva en la mayoría de los países del planeta. Los datos iniciales sobre la variante ómicron sugieren que esta variante presenta una mayor tasa de escape a los anticuerpos neutralizantes y se ha observado una mayor proporción de reinfecciones en personas previamente infectadas que con variantes previas, si bien el porcentaje de casos que requieren hospitalización o que fallecen con la variante ómicron parece ser un 50-60% menor que con la variante delta[14].

En febrero de 2022 la variante ómicron se ha subdividido en 4 sublinajes distintos[15]: BA.1, BA.1.1, BA.2 y BA.3. La mayoría de las variantes ómicron pertenecían al sublinaje BA.1, pero recientemente en varios países el sublinaje BA.2 ha llegado a ser el dominante. Este hallazgo podría tener importantes implicaciones terapéuticas, ya que, aunque los datos iniciales sugieren que los antivirales empleados frente al SARS-CoV-2 (*rendesivir*, *molnupiravir* y *nirmatrelvir*) conservan su eficacia, es posible que algunos anticuerpos monoclonales sean menos eficaces[7].

La pandemia de COVID-19 se ha extendido por todos los países del mundo y a fecha de 12 de marzo de 2022 los casos confirmados de COVID-19 según la OMS fueron 452.201.564 y las muertes 6.029.852. Como cabía esperar, diversos estudios de seroprevalencia han puesto de manifiesto que el número de pacientes infectados por SARS-CoV-2 fue muy superior al de casos confirmados[17,18].

La principal vía de transmisión es por partículas respiratorias transmitidas por contacto directo de persona a persona, a una distancia aproximadamente menor a 2 metros. Se ha documentado la transmisión por vía área a través de aerosoles en espacios cerrados mal ventilados, como restaurantes[19] o autobuses[20]. Estudios experimentales

han puesto de manifiesto la generación de aerosoles al hablar, toser o cantar[21,22]. En habitaciones y en sistemas de ventilación de hospitales se ha identificado ARN de SARS-CoV-2, aunque el aislamiento de virus viables en estas condiciones sólo raras veces ha dado resultados positivos[23-25]. La infección también puede transmitirse a través de contacto directo con las manos contaminadas de una persona infectada o a través de superficies contaminadas, pero este modo de transmisión no parece que haya tenido un papel relevante en la pandemia. SARS-CoV-2 se ha recuperado de muestras procedentes de otros lugares diferentes de las vías respiratorias, tales como heces, sangre o semen[26], si bien es poco probable que esta forma de transmisión del virus represente un papel significativo en la transmisión del virus[27].

SARS-CoV-2 puede transmitirse no sólo desde personas sintomáticas, sino también a partir de personas que tienen la infección de forma asintomática o en los días previos a la aparición de los síntomas[28,29]. El riesgo de transmisión en diversos estudios epidemiológicos fue menor en los contactos de personas infectadas asintomáticas que en contactos de personas sintomáticas[30,31]. *Johansson, et al*[32] estimaron que la transmisión a partir de personas sin síntomas fue del 59%, de los que la mayoría estaban en fase pre-sintomática. Las personas infectadas por SARS-CoV-2 pueden re-infectarse, pero la proporción de reinfecciones disminuye durante los 6 a 9 meses de la infección en al menos un 80-85%[33,34].

Diversos animales pueden infectarse por SARS-CoV-2, entre ellos perros y gatos. Aunque no se ha documentado que los animales domésticos sean una fuente de transmisión al hombre en la pandemia. De particular importancia han sido los brotes de SARS-CoV-2 en granjas de visones en Dinamarca, en los que se documentaron casos de probable transmisión al hombre con variantes que presentaban una menor respuesta a anticuerpos neutralizantes de virus salvaje[35].

El SARS-CoV-2 tras ser inhalado por la nariz o la garganta penetra en las células epiteliales de la nasofaringe a través de su unión al receptor de superficie celular enzima conversor de la angiotensina 2 (ECA-2), al igual que el SARS-CoV. Su unión al receptor se establece a través de la proteína S (*Spike*) del virus[6]. La proteasa celular TMPRSS2 también juega un papel en la entrada del virus en la célula[7], ya que la proteína S necesita ser escindida en dos sitios por proteasas para que

el virus pueda penetrar en el interior celular.

El virus desde la nasofaringe se disemina hasta los pulmones y otros tejidos que expresan ECA-2, tales como el corazón, el intestino o el epitelio vascular. En el pulmón puede causar una reacción inflamatoria que desencadena un síndrome de distrés respiratorio agudo, con alteraciones patológicas caracterizadas por lesión alveolar difusa, exudados y formación de membranas hialinas[36], con microangiopatía, microtrombosis y angiogénesis[37]. En algunos casos se desencadena una tormenta de citoquinas que contribuye al aumento de la permeabilidad, trombosis y coagulación intravascular diseminada. Otros órganos que expresan ECA-2 puede verse afectados por SARS-CoV-2, como el corazón, el riñón, el tracto gastrointestinal, hígado y el epitelio vascular. Y cursar con miocarditis linfocitaria, pericarditis[38], disfunción del túbulo próxima renal[39], náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea[40] y elevación de las transaminasas[41].

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Voy a hablarles de las manifestaciones clínicas de una nueva pandemia, la COVID-19. Como especialista en Medicina Interna soy consciente de la importancia que tiene la clínica para orientar el proceso diagnóstico y la elección de un tratamiento individualizado.

La clínica de la COVID-19 es, junto a los datos epidemiológicos, la base para realizar un diagnóstico y un tratamiento personalizado. Sigue siendo oportuno el destacar que, al igual que en el resto de las infecciones, nada sustituye ni sustituirá a una buena anamnesis y exploración física detallada del enfermo. Lamentablemente, las medidas de protección utilizadas para evitar el contagio al personal sanitario y a otros pacientes han dificultado la obtención de la historia clínica y han propiciado el aislamiento de los pacientes.

Las manifestaciones clínicas de COVID-19 fueron descritas al principio de la epidemia en China[42], sin embargo, nuestra comprensión del espectro clínico de la enfermedad continúa evolucionando y puede

verse afectada por la aparición de nuevas variantes del virus, así como por el estado de inmunidad frente al virus en una población, ya sea por infección previa o por efecto de la vacunación. A todo ello cabe añadir que algunos pacientes presentan manifestaciones clínicas más allá de la fase aguda de la infección.

El periodo de incubación suele ser de 4 a 5 días y en la mayoría de los casos es menor de 14 días[42, 43]. El periodo de incubación con la variante ómicron parece ser algo menor y probablemente tenga como media una duración de 3 días[44]. En la mayoría de los casos la infección cursa de forma asintomática o con síntomas leves de las vías respiratorias. Si bien, puede complicarse con neumonía grave que ocasione un síndrome de distrés respiratorio agudo y complicaciones de diversos órganos y sistemas, que causen la muerte del paciente en un pequeño porcentaje de los casos.

Se desconoce con precisión en qué proporción la infección cursa de forma asintomática. Al menos un tercio de las personas infectadas no presentan síntomas[45] y es posible que el porcentaje de personas asintomáticas alcance el 40-45%[46], e incluso porcentajes mayores en población joven[47]. Las manifestaciones clínicas de la COVID-19 varían ampliamente en cuanto a su gravedad, desde forma leves, que no requerirían la consulta médica, hasta cuadros muy graves con necesidad de atención en unidades de cuidados intensivos.

Es difícil precisar la tasa de letalidad de la infección, pero según los datos al inicio de la pandemia ésta fue del 2,1%[48] y según los datos globales reportados a la OMS entorno al 1,5%. Al referirse la tasa de letalidad a la población diagnosticada de COVID-19 es evidente que si consideramos el total de pacientes infectados por SARS-CoV-2 ésta debe ser notablemente inferior y podría ser del 0,5 al 0,8% en población no vacunada[49]. En aquellos casos que presentan síntomas, éstos son leves en la mayoría de los casos (44%), en un pequeño porcentaje (14%) son graves y requieren ingreso hospitalario para la administración de oxígeno y en un 5% precisan cuidados intensivos[48].

Es de destacar que las manifestaciones graves no suelen ser la forma de presentación inicial de la enfermedad, sino que aparecen al cabo de varios días en la mayoría de los casos, por lo que existe un periodo de tiempo en el que una vez detectado el caso puede esta-

blecerse una valoración del riesgo de mala evolución y proceder a la identificación de aquellos pacientes susceptibles de un posible tratamiento (con *rendesivir*, *sotrovimab*, *nirmatrelvir*, etc.) para prevenir las complicaciones de la enfermedad.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS FRECUENTES

Stokes et al[50], en un estudio en EE.UU. con más de 370.000 casos de pacientes no vacunados reportados a los CDC desde enero a mayo de 2020, describieron las siguientes manifestaciones clínicas de COVID-19 en la fase aguda de la enfermedad:

Fiebre, en el 43 % de los casos. Otros estudios[42,51] han constatado que la fiebre, aunque no es muy frecuente al inicio del cuadro clínico (31-44%), está presente a lo largo de la hospitalización en la mayoría de los casos, alcanzando el 89%[42].

- Tos, en el 50%.
- Mialgia, en el 36%.
- Cefalea, en el 34%.
- Disnea, en el 29%, habitualmente se presenta entre el 4º y el 8º día del comienzo de los síntomas, aunque puede ocurrir después de 10 días[52], indicando el inicio de la complicación más frecuente de la infección, la neumonía.
- Dolor de garganta, en el 20%.
- Diarrea, en el 19%.
- Náuseas o vómitos, en el 12%.
- Pérdida del olfato o del gusto, en el 10%, aunque según otros estudios estas manifestaciones neurológicas son más frecuentes, 44-52%, y sugieren que deben considerarse su-

gestivas de COVID-19[53, 54].

- Dolor abdominal, en el 10%.
- Rinorrea, en el 10%.
- Otros síntomas que también se han descrito son pérdida de apetito, malestar general, conjuntivitis, caídas y delirio en población anciana y diversas manifestaciones cutáneas[55-59].

COMPLICACIONES DE LA COVID-19

Como se ha dicho con anterioridad la enfermedad en aproximadamente un 15% de los casos progresa a formas graves con diversas complicaciones[4]. Es de destacar que en la mayoría de las veces estas complicaciones no son la manifestación inicial de la enfermedad, sino que se presentan al cabo de un periodo de tiempo de varios días. Este curso clínico es el que permitirá la aplicación de diversos tratamientos a pacientes de riesgo para prevenir la aparición de complicaciones y la mortalidad por COVID-19.

I) COMPLICACIONES PULMONARES

Las manifestaciones pulmonares constituyen la principal complicación de la COVID-19, tanto por su frecuencia como por su gravedad que puede acarrear la muerte del paciente. Se caracterizan por la progresión hacia una neumonía con insuficiencia respiratoria aguda, que se manifiesta con disnea al cabo de unos días 5 a 7 días del comienzo del cuadro clínico, y que puede desencadenar un síndrome de distrés respiratorio agudo[60].

El cuadro clínico de la neumonía es indistinguible del de otras infecciones víricas y cursa con fiebre, tos, disnea, molestias torácicas

y crepitantes a la auscultación pulmonar. La presencia de disnea, en especial la disnea de reposo y las molestias torácicas progresivas son síntomas preocupantes que obligan a la valoración urgente del paciente. En la práctica clínica es útil clasificar la disnea en:

- Leve, cuando el paciente presenta una dificultad respiratoria que no le impida realizar sus actividades diarias, incluido subir uno o dos pisos de escaleras.
- Moderada, cuando el paciente tiene dificultad respiratoria que le interfiere con sus actividades diarias, tales como andar deprisa o subir un piso de escaleras
- Grave, el paciente tiene dificultad respiratoria en reposo que le impide hablar con normalidad y le dificulta vestirse o ir al baño.

Todo paciente con disnea moderada/grave o con una saturación de oxígeno ≤ 94% mientras respira aire ambiente, determinada por oximetría, debe ser valorada en un centro sanitario. La valoración urgente en un servicio de urgencias hospitalario está siempre indicada cuando la saturación de oxígeno es ≤ 90%, independientemente de la gravedad de la disnea, cuando la disnea se considera grave o cuando existe alteración del estado mental (confusión, somnolencia o alteraciones del comportamiento) o signos de hipoxia o hipoperfusión (hipotensión, cianosis, etc.).

Las alteraciones radiológicas se caracterizan por la aparición de consolidaciones y opacidades en vidrio deslustrado, de predominio bilateral, periférico y en localizaciones en zonas inferiores, que alcanzan su máxima intensidad al cabo de 10 a 12 días del comienzo del cuadro clínico (*Figura 1*).

Pudiendo ser las radiografías completamente normales en los primeros días de la enfermedad, si bien en algunos de estos casos las alteraciones en el parénquima pulmonar se pueden poner de manifiesto en el TAC. Se han descrito algunos casos de neumotórax como una complicación infrecuente de COVID-19[61].

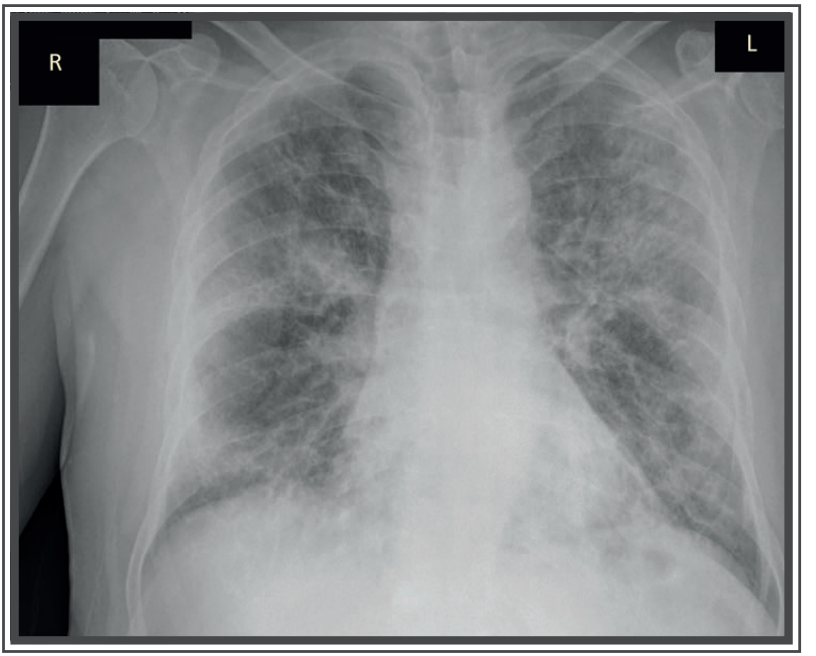

Figura 1. *Varón de 60 años con fiebre, tos y disnea de 1 semana de evolución y diagnóstico de COVID19. Rx de tórax en el que se aprecia infiltrados en vidrio deslustrado periféricos y bilaterales.*

El TAC torácico es más sensible que la radiografía para demostrar alteraciones pulmonares. *Bao et al*[62] en un meta-análisis en el que se incluyeron 13 estudios, encontraron que el TAC demostró alteraciones en el 90% de los casos, con afectación de 3 o más lóbulos en el 71%.

Pese a ser el TAC muy sensible para identificar alteraciones, es sin embargo muy poco específico y otros virus pueden ocasionar alteraciones similares. En general se puede decir que las alteraciones radiológicas en el TAC se caracterizan por ser bilaterales, de distribución periférica y con alteración de los lóbulos inferiores (*Figura 2*).

El patrón radiológico observado más frecuentemente en el TAC es el de opacidades en vidrio deslustrado (83%), seguido de un patrón mixto de vidrío deslustrado con consolidaciones (58%), engrosamiento pleural adyacente (52%), engrosamiento pleural interlobulillar (48%) y broncograma aéreo (46%).

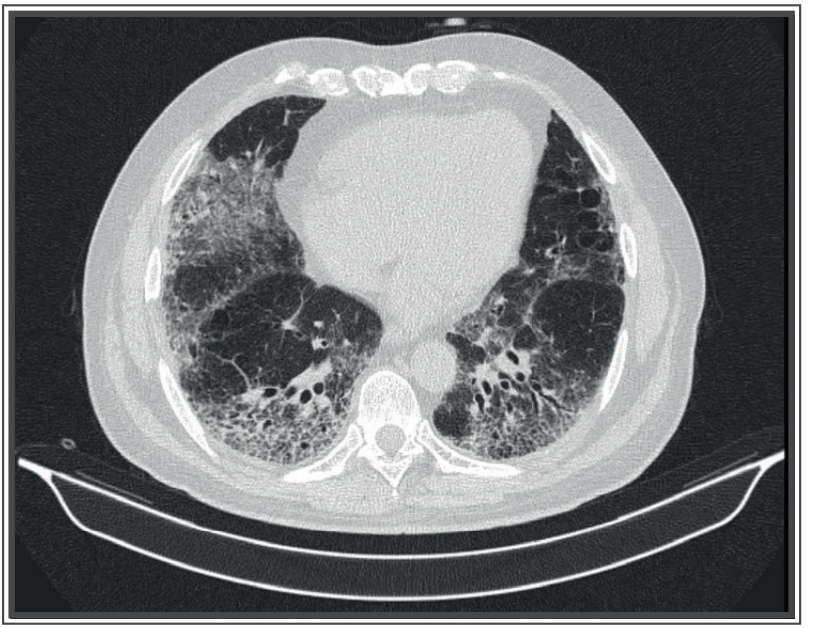

Figura 2. *TC torácico en paciente con COVID-19 en el que se observa infiltrados en vidrio deslustrado periféricos y bilaterales, algunos de ellos de morfología redondeada*

El síndrome de distrés respiratorio agudo es la complicación pulmonar más grave (SDRA). Debe sospecharse cuando la disnea progresa, disminuye la saturación de oxígeno o se necesita aumentar el aporte de oxígeno y aparecen infiltrados alveolares en la radiografía de tórax (*Figura 3*).

El SDRA puede aparecer al poco tiempo del comienzo de la disnea, pero en algunos estudios se ha observado que la mediana del tiempo desde la disnea a la aparición del SDRA es de 2,5 días. A la exploración del paciente puede apreciarse taquipnea, taquicardia y estertores crepitantes en las bases pulmonares a la auscultación.

La edad es el principal factor de riesgo para desarrollar un SDRA, seguido de diferentes comorbilidades, entre las que cabe citar la hipertensión arterial, la obesidad, y una serie de alteraciones analíticas (linfopenia, elevación del dímero D, elevación de LDH, elevación de troponina, elevación de transaminasas, etc).

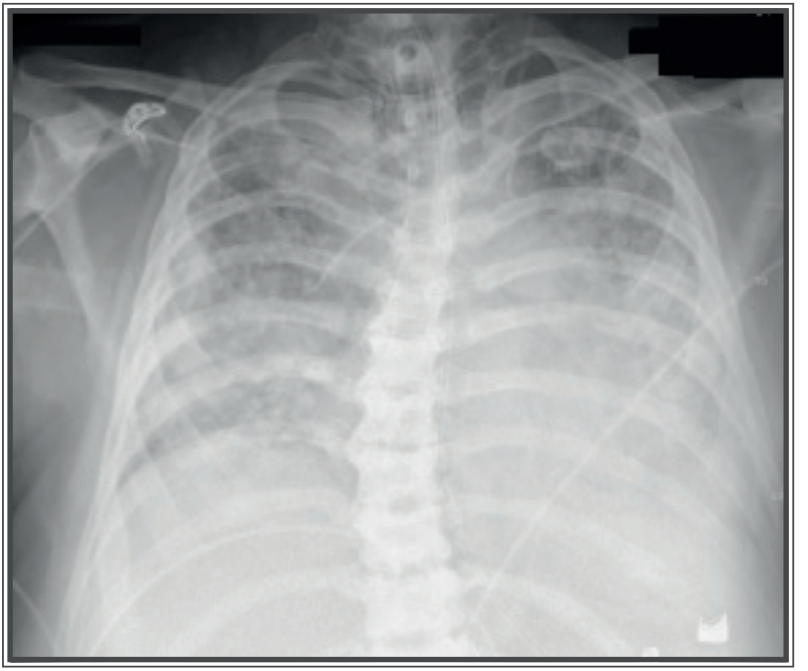

Figura 3. Varón de 51 años con síndrome de distrés respiratorio agudo por COVID-19 ingresado en una UCI

El SDRA es motivo para la admisión del paciente en una UCI. El porcentaje de pacientes que requieren ventilación invasiva es elevado, pero depende de diversos factores. Un pequeño porcentaje de pacientes requerirán oxigenación con membrana extracorpórea (ECMO).

La gravedad del SDRA depende del grado de la hipoxemia existente, valorada por el cociente entre la presión arterial de oxígeno en relación con la fracción inhalada de oxígeno que se le aporta al paciente. Se distinguen tres estadios de SDRA según su gravedad:

- **SDRA leve**, cuando la PaO_2/FiO_2 es >200 mmHg y <300 mmHg.
- **SDRA moderado**, cuando la PaO_2/FiO_2 es >100 mmHg y <200 mmHg
- **SDRA grave**, cuando la PaO_2/FiO_2 es ≤100 mmHg

El pronóstico de los pacientes con SDRA es grave, con una estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos que suele ser superior a la de otras causas de SDRA y una mortalidad que puede oscilar entre el 25 y el 50%. Si bien, conforme ha progresado la pandemia la mortalidad por SDRA parece estar descendiendo.

II) COMPLICACIONES EXTRA-PULMONARES

Las complicaciones clínicas de la COVID-19 pueden afectar a prácticamente cualquier órgano[63], ya sea como consecuencia de la diseminación y replicación extra-pulmonar de SARS-CoV-2 o como una manifestación inmunológica de la enfermedad (*Figura 4*).

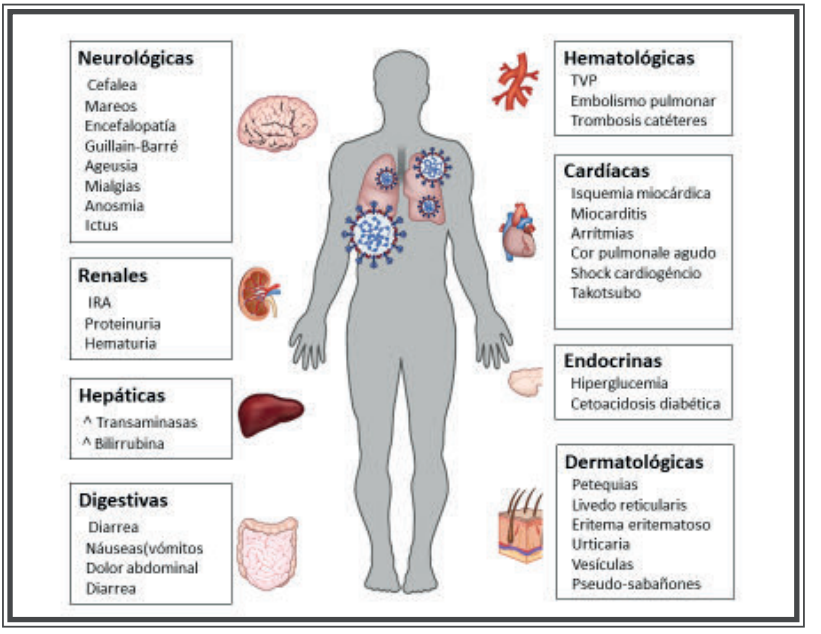

Figura 4. *Manifestaciones extra-pulmonares de COVID-19. (Fuente: adaptado de Gupta et al, Nature Medicine 2020 (Ref. 56))*

Manifestaciones hematológicas

Los pacientes con COVID-19 tienen un estado de hipercoagulabilidad asociado a una respuesta inflamatoria aguda y puede presentar fenómenos trombo-embólicos[64], entre los que cabe destacar la trombosis venosa profunda (TVP) de las extremidades y el tromboembolismo pulmonar, sobre todo en aquellos pacientes ingresados en cuidados intensivos, en los que se han descrito fenómenos tromboembólicos hasta en un 10 a 70%[65, 66]. Aunque con menor frecuencia también se han observado trombosis arteriales, en especial trombosis cerebrovasculares[67] y trombosis de las extremidades[68].

Se han descrito diversas alteraciones en los parámetros hematologícos analizados rutinariamente en los pacientes hospitalizados por COVID-19. La linfopenia es un hallazgo de laboratorio frecuente, que se ha observado en el 67 al 90% de los casos[63]. La trombocitopenia está presente en un número menor de casos. Ambas alteraciones y la elevación del dímero -D se han relacionado con un peor pronóstico de los pacientes[69, 70].

Manifestaciones cardíacas

SARS-CoV-2 puede causar manifestaciones cardíacas directas o como consecuencia de las complicaciones trombóticas referidas. Los pacientes con COVID-19 pueden presentar infarto agudo de miocardio, síndromes coronarios agudo, miocardiopatía, arrítmias (incluyendo fibrilación auricular de nuevo comienzo, bloqueo cardíaco y arrítmias ventriculares), insuficiencia cardíaca, shock cardiogénico y miocardiopatía de Takotsubo[69, 71-73].

La elevación de biomarcadores cardíacos se ha descrito hasta en el 30% de los pacientes hospitalizados con COVID-19 y en el 55% de los pacientes con enfermedad cardiovascular preexistente. Como cabía esperar, se ha encontrado una relación directa entre la magnitud de la elevación de troponinas en pacientes hospitalizados y un pronóstico desfavorable.

Manifestaciones neurológicas

Las manifestaciones neurológicas son una complicación frecuente en los pacientes ingresados en el hospital por COVID-19, habiéndose descrito al ingreso en el 42% y alcanzado el 82% a lo largo del periodo de hospitalización[74].

La encefalopatía está presente en el 33% de los casos y se asocia a un peor pronóstico de la enfermedad. Otras manifestaciones neurológicas frecuentes son la cefalea, las mialgias, mareos, disgeusia y anosmia. Los ictus (1-3%), las convulsiones y otros déficits motores y sensitivos son menos frecuentes.

Las células epiteliales nasales presentan la mayor cantidad de receptores ECA2 (el receptor de SARS-CoV-2) del árbol respiratorio, lo que podría justificar los síntomas de ageusia y anosmia frecuentemente descritos en estudios retrospectivos de pacientes ambulatorios. Otras hipótesis que se han propuesto para explicar estos síntomas sugieren que el mecanismo patogénico involucrado estaría relacionado con daño al sistema nervioso central, alteración en la homeostasis del zinc o por efecto de citoquinas inflamatorias.

Manifestaciones renales

La enfermedad renal en pacientes con COVID-19 puede manifestarse como insuficiencia renal aguda, hematuria o proteinuria.

La insuficiencia renal aguda es una complicación frecuente y especialmente en los pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos, donde un 15-30% precisan terapia de reemplazamiento renal[75, 76]. La insuficiencia renal es un factor de mal pronóstico en pacientes hospitalizados por COVID-19[77]. Se desconoce si la insuficiencia renal es un efecto directo del propio virus sobre el riñón o si está mediado por citoquinas o se debe a alteraciones hemodinámicas.

La hematuria se ha descrito en casi la mitad de los pacientes hospitalizados con COVID-19 y la proteinuria está presente en hasta el 85% de los pacientes en unidades de cuidados intensivos. Entre las alteraciones hidroelectrolíticas destacan la hiperkalemia y la acidosis

que están asociadas con el alto recambio celular en pacientes con COVID-19, incluso entre aquellos sin fracaso renal agudo. Dada la asociación de la proterinuria y la hematuria con el pronóstico se ha propuesto que a todos los pacientes con COVID-19 se les realice un sedimento urinario y una determinación el cociente proteínas/creatinina en una nuestra de orina al ingreso en el hospital.

Manifestaciones digestivas

Los síntomas digestivos se han descrito en el 50-60% de los casos de COVID-19, siendo los más frecuentes la anorexia, la diarrea y las náuseas[78, 79]. Estos síntomas se han asociado con una duración más prolongada de la enfermedad, pero no con una mayor gravedad[80]. SARS-CoV-2 invade las células epiteliales intestinales y del sistema biliar a través de ACE2 y puede ocasionar un daño directo o afectar estos sistemas indirectamente por mecanismos inmunológicos, isquémicos, inflamatorios, alteración de la microbiota intestinal o por efectos adversos de los fármacos empleados[81]. En las formas graves de COVID-19 la elevación de transaminasas es frecuentes. El aumento de la bilirrubina se ha correlacionado con un peor pronóstico.

Manifestaciones endocrinas

El sistema endocrino es vulnerable a la infección por SARS-CoV-2 y los receptores ACE2 y TMPRSS2 se expresan ampliamente en diversos órganos endocrinos[82]. El principal efecto de COVID-19 sobre el sistema endocrino es la hiperglucemia. Al comienzo de la pandemia se observó que la diabetes *mellitus* se asociaba a cuadros más graves de COVID-19 y más tarde se observó que la hiperglucemia era un efecto de COVID-19, de tal forma que actuando sobre el sistema inmune y la respuesta inflamatoria conllevaría un peor pronóstico[83].

Se han descrito casos de tiroiditis, tirotoxicosis y disfunción tiroidea en pacientes críticos. También se ha observado disminución de la conversión periférica de T4 a T3 y niveles de TSH disminuidos en los supervivientes, lo que podría estar mediado por el uso de corticoides que habitualmente se administran a estos pacientes[84].

En un estudio con 1031 mujeres se observó que en 465 presentaron cambios en el ciclo menstrual, con metrorragias, dismenorrea o aumento en la duración del ciclo menstrual[85]. Si bien estos cambios pudieran deberse a la pérdida de peso, disminución del ejercicio o cambios psicológicos, no se puede descartar un efecto directo de SARS-CoV-2 sobre la función ovárica. En hombres con COVID 19 es frecuente que los niveles de testosterona estén disminuidos (28%), pero estos niveles se recuperan con el tiempo y no se ha observado relación con el síndrome post-COVID [86].

Manifestaciones dermatológicas

Las manifestaciones dermatológicas se presentan en aproximadamente el 20% de los pacientes hospitalizados que no han recibido tratamiento farmacológico[87]. *Galván-Casas et al*[88] han descrito 5 patrones de lesiones cutáneas en la COVID-19:

1) áreas acras con eritema, edema y algunas vesículas o pústulas (pseudo-sabañones), presentes en un 19% de casos;

2) erupciones vesiculosas monomorfas (9%);

3) Lesiones urticariales (19%);

4) Lesiones maculo-papulosas, algunas con distribución perifolicular y grados variables de descamación, que pueden acompañarse de púrpura (47%); Livedo o necrosis (6%), lesiones que sugieren enfermedad oclusiva vascular.

Las lesiones cutáneas en pacientes con COVID-19 con frecuencia se deben a efectos adversos de los fármacos empleados en su tratamiento o como reacciones adversas a las vacunas[89].

EVALUACIÓN DEL RIESGO DE ENFERMEDAD GRAVE

Los pacientes que se presentan con manifestaciones clínicas leves necesitan una evaluación del riesgo de presentar una enfermedad grave en los próximos días y una vigilancia estrecha ante una posible insuficiencia respiratoria. Diversos meta-análisis y revisiones sistemáticas han identificado una serie de factores de riesgo de enfermedad grave y muerte por COVID-19[90].

La edad es el principal factor de riesgo de evolución a formas graves de COVID-19. En EE.UU. el grupo etario de mayores de 65 años representó el 80% del total de las muertes por COVID-19 en el año 2020[91] y la población ingresada en residencias de larga estancia, que representa el 1% de la población americana, totalizó el 35% de todas las muertes por COVID-19 en ese mismo año[92].

El Grupo *SEMI-COVID-19 Network* de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI) en un estudio retrospectivo con 15.111 pacientes hospitalizados observó igualmente un marcado aumento de mortalidad con la edad, desde el 4,7% entre los pacientes ingresados de 50-59 años, 10,5% entre 60-69 años, 26,9% entre 70-79 años y 46% en los mayores de 80 años[85]. Además de tener un mayor riesgo de enfermedad grave y mortalidad los pacientes de edad avanzada tuvieron una presentación clínica más atípica de la enfermedad y la fiebre, la tos y las mialgias fueron menos frecuentes que en la población más joven[93].

Diversas comorbilidades se han asociado con un mayor riesgo de formas graves de COVID-19, con diferentes grados de evidencia. Así, las siguientes condiciones están basadas en metaanálisis o revisiones sistemáticas de la literatura[94]:

- Bronquiectasias
- Displasia broncopulmonar
- Hipertensión pulmonar y embolismo pulmonar

- Cáncer
- Enfermedad cerebrovascular
- Enfermedad renal crónica
- Hepatopatía crónica
- Diabetes *mellitus* tipos 1 y 2
- Cardiopatía isquémica, miocardiopatías e insuficiencia cardíaca
- Enfermedad pulmonar intersticial
- Fumadores y exfumadores
- Tuberculosis
- Obesidad
- Embarazo y embarazo reciente
- Trastornos mentales crónicos, incluyendo depresión y esquizofrenia

Las siguientes condiciones médicas se asocian a formas graves de COVID-19, pero la evidencia existente está basada en estudios de cohortes, caso-control o estudios transversales[94]:

- Síndrome de Down
- VIH
- Enfermedades neurológicas
- Sobrepeso
- Enfermedad de células falciformes
- Trasplantes de órgano sólido y de células hematopoyéticas
- Abuso de sustancias

- Uso de corticoides y otros inmunosupresores

Por último, las siguientes condiciones médicas están basadas en una mezcla de estudios de los dos grupos anteriores[94]:

- Asma
- Hipertensión
- Inmunodeficiencias

En varios estudios de cohortes se ha observado que los hombres presentaban formas más graves de COVID-19, con mayor proporción de ingresos en cuidados intensivos y mayor mortalidad[95,96]. Sin embargo, la influencia de la raza y la etnia sobre el pronóstico de COVID-19 es controvertida[97].

Los siguientes parámetros de laboratorio de uso clínico habitual se han asociado con un peor pronóstico:

Dímero-D (>1.000 ng/mL),

PCR (>100 mg/L),

LDH (> 245 unidades/L),

Troponina (> 2veces el límite superior de la normalidad),

Ferritina (>500 mcg/L),

CPK (>2 veces el límite superior de la normalidad),

Linfocitos en sangre (< 800/mcL) (98-100).

INFLUENCIA DE LA VARIABLE OMICRON SOBRE LA GRAVEDAD

Myers et al[100] en un estudio en Sudáfrica compararon la gravedad de la COVID-19 en un grupo de 466 pacientes hospitalizados en noviembre de 2021 con la variante ómicron con 3976 pacientes admitidos con anterioridad en el hospital desde mayo de 2020. El ingreso en unidades de cuidados intensivos y la mortalidad fue menor en el grupo de pacientes con la variante ómicron (4,5% vs 21,3% y 1% vs 4,3%), y la duración del ingreso fue menor en los casos de la variante ómicron (4 días vs 8 días).

Coincidente con estos hallazgos en una serie de 40 casos de pacientes con la variante ómicron en Corea del Sur la mitad fueron asintomáticos y el resto presentaron síntomas leves; ninguno requirió tratamiento con oxígeno pese a que el 15% mostraron infiltrados pulmonares por estudios radiológicos[101].

Datos iniciales procedentes de EE.UU.[102] recogidos desde el 1 al 8 de diciembre de 2021 sugieren también menor gravedad de la variante ómicron, ya que en una serie de 43 pacientes solo uno fue hospitalizado y no hubo mortalidad, siendo los síntomas iniciales más comunes la tos (89%), la fatiga (65%), congestión nasal o rinorrea (59%) y la fiebre (38%).

Si bien queda claro el aumento de transmisibilidad de la variante ómicron respecto a las variantes previas, el menor número de ingresos y la menor mortalidad respecto a los casos documentados con la variable ómicron, observados en diversos estudios, no se puede atribuir con seguridad a la propia variante. Ya que la exposición entre la población al virus en diversas oleadas y el porcentaje distinto de población vacunada, especialmente entre la población de mayor riesgo, obligan a ser cautos al interpretar los resultados de estos estudios.

SÍNDROME POST-COVID

SARS-CoV-2 puede ocasionar manifestaciones clínicas más allá del periodo agudo de COVID-19, tales como fatiga, alteraciones cognitivas, disnea, dolor torácico o artralgias, que conllevan una disminución de la calidad de vida[103, 104].

Existe un sustrato biopatológico que hace plausible un síndrome post-COVID y que incluye el daño celular producido por el virus, la respuesta inmune innata con producción de citoquinas inflamatorias y un estado procolagulante[105, 106]. Hasta ahora ha sido muy difícil desentrañar los mecanismos fisiopatológicos que subyacen en el síndrome post-COVID o COVID prolongado (*Long COVID*) y que podrían estar relacionados con la gravedad del cuadro agudo, la respuesta inflamatoria o la persistencia del propio virus en el organismo.

La OMS estableció una definición de caso clínico de condición post-COVID-19 mediante un consenso *Delphi*: *"Una condición post-COVID ocurre cuando una persona con una historia de probable o confirmado infección por SARS CoV-2, usualmente 3 meses desde el comienzo de COVID-19 presenta síntomas que duran al menos 2 meses y que no pueden ser explicados por un diagnóstico alternativo. Los síntomas comunes son fatiga, disnea, alteraciones cognitivas y otros que pueden tener un impacto sobre el funcionamiento de cada día. Los síntomas pueden ser de nueva aparición tras la recuperación inicial del episodio agudo de COVID-19 o persistir desde la enfermedad inicial. Los síntomas pueden fluctuar o recidivar a lo largo del tiempo."*[107].

Otros grupos de estudio consideran que existe un síndrome de COVID-19 postagudo cuando existen síntomas persistentes y/o complicaciones a largo plazo de la infección por SARS-CoV-2 más allá de 4 semanas desde el comienzo de los síntomas[108]. Este plazo de tiempo de 30 días o más después de la enfermedad aguda para la persistencia de síntomas o aparición de otros nuevos es el que se está consolidando en la actualidad en los diferentes estudios prospectivos sobre el síndrome post-COVID-19.

Es difícil conocer con precisión la frecuencia de síntomas post-COVID, en parte debido a las diferentes características de los pacientes estudiados y también por tratarse las manifestaciones más frecuentes de síntomas subjetivos. Así, en un estudio realizado en 38 hospitales de EE.UU. la frecuencia de síntomas post-COVID a los 60 días fue del 32,6%, siendo la manifestación más frecuente la disnea de esfuerzo[109]. En otro estudio en Italia con 143 pacientes la frecuencia de síntomas a los 6 meses fue del 87,4%, con fatiga (53,1%), disnea (43,4%) y artralgias (27,3%) como síntomas más frecuentes[110].

Son múltiples los sistemas que pueden verse afectos tras la infección aguda por SARS-CoV-2: pulmonar, hematológico (fenómenos trombóticos), cardiovascular, neuro-psiquiátrico, renal, endocrino, gastrointestinal y dermatológico[108]. La afectación de estos órganos puede dar lugar a síntomas muy variados, entre ellos además de los más frecuentes previamente descritos, cabe citar anosmia, cefalea, síndrome seco, rinitis, disgeusia, insomnio, alopecia, diarrea, sudoración, taquicardia, etc. Algunos pacientes presentan un predominio de síntomas neurológicos, tales como dificultad para concentrarse, confusión, pérdida de memoria, mientras que otros presentan un predominio de síntomas pulmonares, con disnea como su principal queja.

A continuación, se mencionan los síntomas más frecuentes presentes en el síndrome post-COVID según el órgano o sistema afecto:

- Síntomas respiratorios: disnea y tos.
- Síntomas cardiovasculares: opresión torácica, dolor torácico y palpitaciones.
- Síntomas generales: astenia, fiebre y dolores.
- Síntomas neurológicos: deterioro cognitivo (dificultad para concentrarse o pérdida de memoria), cefalea, alteración del sueño, síntomas de neuropatía periférica (parestesias o entumecimiento), delirio en ancianos, mareo, deterioro en la movilidad y alteraciones visuales.
- Síntomas gastrointestinales; dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarrea, pérdida de peso y anorexia.

- Síntomas musculo-esqueléticos: artralgias y mialgias.
- Síntomas otorrinolaringológicos: dolor de oído, acúfenos, dolor de garganta, vértigo, pérdida del gusto y olfato y congestión nasal.
- Síntomas cutáneos: exantemas y alopecia.

Ante la aparición de síntomas de estos órganos es esencial evaluar al paciente y descartar otras posibles causas, ya que son muchas las enfermedades que pueden ocasionar síntomas que algunos pacientes podrían atribuir a COVID-19. Los pacientes con COVID-19 que presenten síntomas tras el episodio agudo o que han tenido formas graves de la enfermedad pueden beneficiarse de un seguimiento más allá del alta hospitalaria basado en una cooperación interdisciplinar para ofrecer un cuidado integral a largo plazo.

El síndrome post-covid es más frecuente en personas de edades comprendidas entre los 35 y los 69 años, en mujeres, personas que viven en áreas más deprimidas, trabajadores socio-sanitarios y en personas con comorbilidades que limitan su salud o con incapacidades [111]. El síndorme post-covid es un problema de salud pública, con un gran impacto sobre la sociedad, con un aumento en la carga sanitaria, con importantes consecuencias económicas y pérdida de productividad. No cabe duda de que supone un reto importante para la medicina actual, cuya dimensión todavía está por conocer.

EPÍLOGO

La infección por SARS-CoV-2 ha ocasionado la mayor pandemia de este siglo, con más de 6 millones de muertos declarados en todo el mundo. La mayoría de los casos son asintomáticos o cursan con síntomas leves propios de una infección de vías respiratorias superiores. Las formas graves de la enfermedad se caracterizan por neumonía bilateral con insuficiencia respiratoria que puede desencadenar un síndrome de distrés respiratorio agudo, un estado protrombótico, una respuesta inflamatoria exuberante y afectación de múltiples órganos.

Tras dos años de pandemia parece idóneo centrar los esfuerzos frente a la COVID-19 en aquellos pacientes con manifestaciones más graves de la enfermedad y en aquellos que aun no presentando formas clínicas graves tengan factores de riesgo de mala evolución, tales como una edad avanzada sobre todo en población no vacunada, inmunodeficiencia o comorbilidades asociadas. La identificación de estos casos permitirá tratamientos más precoces que pueden evitar las complicaciones de la infección. Esto podría liberar a la población con bajo riesgo de tener que adoptar medidas de aislamiento y cuarentenas que han sido tan gravosas para la sociedad.

Todavía queda por conocer el devenir de la pandemia y el impacto sobre la salud de las posibles secuelas de la enfermedad. Es necesario incrementar la investigación y desarrollar sistemas de vigilancia eficaces.

Por último, cabe recordar que se trata de una pandemia y que la vacunación y la atención a los pacientes de COVID-19 deben ser necesariamente globales.

BIBLIOGRAFÍA

1. KG Andersen, A Rambaut, WI Lipkin, et al. *The proximal origin of SARS-CoV-2*. Nat Med. 2020; 26:450-452.

2. Pekar, M Worobey, N Moshiri, et al. *Timing the SARS-CoV-2 index case in Hubei province*. Science. 2021; 372:412-417.

3. Zhou P, Yang X-L, Wang X-G, et al. *Discovery of a novel coronavirus associated with the recent pneumonia outbreak in 2 humans and its potential bat origin*. bioRxiv, January 23, 2020.

4. World Health Organization. *Director-General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020*. http://www.who.int/dg/speeches/detailwho-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11- february-2020

5. World Health Organization, *Coronavirus disease (COVID-19) pandemic*. https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019?adgroupsurvey={adgroupsurvey}&gclid=EAIaIQobChMI4YC6s6uO9AIVOo9oCR1FmApdEAAYASAAEgJkxPD_BwE (acceso el 23 de febrero de 2022)

6. Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. *A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin*. Nature. 2020; 579:270-273.

7. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. *SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor*. Cell. 2020;181: 271-280.e8.

8. *Seguimiento de las variantes del SARS-CoV-2* [consultado el 3 de junio de 2021]. Disponible en: https://www.who.int/es/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants/tracking-SARS-CoV-2-variants

9. Twohig KA, Nyberg T, Zaidi A, et al. *Hospital admission and emergency care attendance risk for SARS-CoV-2 delta (B.1.617.2) compared with alpha (B.1.1.7) variants of concern: a cohort study*. Lancet Infect Dis. 2022; 22:35-42.

10. Grannis SJ, Rowley EA, Ong TC, et al. *Interim Estimates of COVID-19 Vaccine Effectiveness Against COVID-19-Associated Emergency Department or Urgent Care Clinic Encounters and Hospitalizations Among Adults During SARS-CoV-2 B.1.617.2 (Delta) Variant Predominance* - Nine States, June-August 2021. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2021; 70:1291-1293.

11. World Health Organization *Classification of Omicron (B.1.1.529): SARS-CoV-2 Variant of Concern.* (published 26th November 2021). Available at https://www.who.int/news/item/26-11-2021-classification-of-omicron-(b.1.1.529)-sars-cov-2-variant-of-concern. (acceso el 23 de febrero de 2022).

12. Editorial. *Emerging SARS-CoV-2 variant: shooting the messenger.* Lancet Infect Dis 2022; 22: 1.

13. Centers for Disease Control and Prevention. *New SARS-CoV-2 Variant of Concern Identified: Omicron (B.1.1.529) Variant*. https:// emergency. cdc. gov/han/2021/han00459.asp?ACSTrackingID=USCDC_511-DM71221&ACSTrackingLabel=HAN%20459%20-%20General%20 Public&deliveryName=USCDC_511-DM71221 (acceso el 9 de febrero de 2022).

14. *SARS-CoV-2 variants of concern and variants under investigation in England*. https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1045619/Technical-Briefing-31-Dec-2021-Omicron_severity_update.pdf

15. World Health Organization. *Weekly epidemiological update on COVID-19. February 1, 2022* (https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---1-february-2022. opens in new tab).

16. Takashita E, Kinoshita N, Fujisaki S, et al. *Efficacy of Antiviral Agents against the SARS-CoV-2 Omicron Subvariant BA.2*. N Engl J Med 2022; 386:995.

17. Stringhini S, Wisniak A, Piumatti G, et al. *Seroprevalence of anti-SARS-CoV-2 IgG antibodies in Geneva, Switzerland (SEROCoV-POP): a population-based study*. Lancet. 2020; 396:313-319.

18. Havers FP, Reed C, et al. *Seroprevalence of Antibodies to SARS-CoV-2 in 10 Sites in the United States, March 23-May 12, 2020*. JAMA Intern Med. 2020; doi: 10.1001/jamainternmed.2020.4130. Online ahead of print.

19. Lu J, Gu J, Li K, et al. *COVID-19 Outbreak Associated with Air Conditioning in Restaurant, Guangzhou, China, 2020*. Emerg Infect Dis. 2020; 26:1628-1631.

20. Shen Y, Li C, Dong H, et al. *Community Outbreak Investigation of SARS-CoV-2 Transmission Among Bus Riders in Eastern China*. JAMA Intern Med. 2020; 180:1665-1671.

21. Bahl P, Doolan C, de Silva C, et al. *Airborne or droplet precautions for health workers treating COVID-19? J Infect Dis. 2020*; Apr 16:jiaa189. doi: 10.1093/infdis/jiaa189. Online ahead of print.

22. Stadnytskyi V, Bax CE, Bax A, Anfinrud P. *The airborne lifetime of small speech droplets and their potential importance in SARS-CoV-2 transmission*. Proc Natl Acad Sci U S A. 2020; 117:11875-11877.

23. Birgand G, Peiffer-Smadja N, Fournier S, Kerneis S, Lescure FX, Lucet JC . *Assessment of Air Contamination by SARS-CoV-2 in Hospital Settings*. JAMA Netw Open. 2020 1;3(12):e2033232.

24. Ben-Shmuel A, Brosh-Nissimov T, Glinert I, Bar-David E, Sittner A, Poni R, *Detection and infectivity potential of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) environmental contamination in isolation units and quarantine facilities*. Clin Microbiol Infect. 2020; 26:1658-1662.

25. Lednicky JA, Lauzard M, Fan ZH, et al. *Viable SARS-CoV-2 in the air of a hospital room with COVID-19 patients*. Int J Infect Dis. 2020; 100:476-482.

26. Wang W, Xu Y, Gao R, et al. *Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens*. JAMA. 2020; 323:1843-1844.

27. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus DIsease 2019 (COVID-2019). February 16-24, 2020. http://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf.

28. Wang Y, He Y, Tong J, et al. *Characterization of an Asymptomatic Cohort of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infected Individuals Outside of Wuhan, China*. Clin Infect Dis. 2020; 71:2132-2138

29. Bai Y, Yao L, Wei T, et al. *Presumed Asymptomatic Carrier Transmission of COVID-19*. JAMA. 2020; 323:1406-1407

30. Plucinski MM, Wallace M, Uehara A, et al. *Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Americans Aboard the Diamond Princess Cruise Ship*. Clin Infect Dis. 2021; 72:e448-e457.

31. Sayampanathan AA, Heng CS, Pin PH, at al. *Infectivity of asymptomatic versus symptomatic COVID-19.* Lancet. 2020; 397:93-94.

32. Johansson MA, Quandelacy TM, Kada S, et al. *SARS-CoV-2 Transmission From People Without COVID-19 Symptoms*. JAMA Netw Open. 2021; 4: e2035057.

33. Hansen CH, Michlmayr D, Gubbels SM, Mølbak K, Ethelberg S. *Assessment of protection against reinfection with SARS-CoV-2 among 4 million PCR-tested individuals in Denmark in 2020: a population-level observational study.* Lancet. 2021; 397:1204-1212.

34. Sheehan MM, Reddy AJ, Rothberg MB. *Reinfection Rates Among Patients Who Previously Tested Positive for Coronavirus Disease 2019: A Retrospective Cohort Study.* Clin Infect Dis. 2021; 73:1882-1886.

35. Munnink BBO, Sikkema RS, Nieuwenhuijse DF, et al. *Transmission of SARS-CoV-2 on mink farms between humans and mink and back to humans*. Science. 2021; 371:172-177.

36. T Schaller, K Hirschbühl, K Burkhardt, et al. *Postmortem examination of patients with COVID-19*. JAMA. 2020; 323:2518-2520.

37. M Ackermann, SE Verleden, M Kuehnel, et al.: *Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19*. N Engl J Med. 2020; 383:120-128.

38. EJ Topol: *COVID-19 can affect the heart*. Science. 2020; 370:408-409.

39. A Werion, L Belkhir, M Perrot, et al.: *SARS-CoV-2 causes a specific dysfunction of the kidney proximal tubule*. Kidney Int. 2020; 98:1296-1307.

40. Mitsuyama K, Tsuruta K, Takedatsu H, et al. *Clinical Features and Pathogenic Mechanisms of Gastrointestinal Injury in COVID-19*. J Clin Med. 2020; 9:3630.

41. Hao SR, Zhang SY, Lian JS, et al. *Liver Enzyme Elevation in Coronavirus Disease 2019: A Multicenter, Retrospective, Cross-Sectional Study*. Am J Gastroenterol. 2020; 115:1075-1083.

42. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. *Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China*. N Engl J Med. 2020; 382:1708-1720.

43. Li Q, Guan X, Wu P, et al. *Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia*. N Engl J Med. 2020; 382:1199-1207.

44. Brandal LT, MacDonald E, Veneti L, et al. *Outbreak caused by the SARS-CoV-2 Omicron variant in Norway, November to December 2021*. Euro Surveill . 2021 Dec; 26(50):2101147.

45. Oran DP, Topol EJ. *The Proportion of SARS-CoV-2 Infections That Are Asymptomatic: A Systematic Review*. Ann Intern Med. 2021; 174:655-662.

46. Oran DP, Topol EJ. *Prevalence of Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection: A Narrative Review*. Ann Intern Med. 2020; 173:362-367.

47. Sutton D, Fuchs K, D'Alton M, Goffman D. *Universal Screening for SARS-CoV-2 in Women Admitted for Delivery*. N Engl J Med. 2020; 382:2163-2164.

48. Wu Z, McGoogan JM. *Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention*. JAMA. 2020; 323:1239-1242.

49. Meyerowitz-Katz G, Merone L. *A systematic review and meta-analysis of published research data on COVID-19 infection fatality rates*. Int J Infect Dis. 2020; 101:138-148.

50. Stokes EK, Zambrano LD, Anderson KN, et al. *Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance - United States, January 22-May 30, 2020*. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020; 69:759-765.

51. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, *Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area*. JAMA. 2020; 323:2052-2059.

52. Cohen PA, Hall LE, John JN, Rapoport AB. *The Early Natural History of SARS-CoV-2 Infection: Clinical Observations From an Urban, Ambulatory COVID-19 Clinic*. Mayo Clin Proc. 2020; 95: 1124-1126.

53. Tong JY, Wong A, Zhu D, Fastenberg JH, Tham T. *The Prevalence of Olfactory and Gustatory Dysfunction in COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-analysis*. Otolaryngol Head Neck Surg. 2020; 163:3-11.

54. Romero-Rodríguez E, Pérula-de Torres LA, González-Lama J, et al. *Clinical Presentation of the SARS-CoV-2 Virus Infection and Predictive Validity of the PCR Test in Primary Health Care Worker Patients of the Spanish National Health System*. J Clin Med. 2022; 11:243.

55. Ma N, Li P, Wang X, et al. *Ocular Manifestations and Clinical Characteristics of Children With Laboratory-Confirmed COVID-19 in Wuhan, China*. JAMA Ophthalmol. 2020; 138:1079-1086.

56. Annweiler C, Sacco G, Salles N, et al. *National French Survey of Coronavirus Disease (COVID-19) Symptoms in People Aged 70 and Over*. Clin Infect Dis. 2021; 72:490-494.

57 Gómez-Belda AB, Fernández-Garcés M, Mateo-Sanchis E, et al. *COVID-19 in older adults: What are the differences with younger patients?* Geriatr Gerontol Int. 2021; 21:60-65.

58. Galván Casas C, Català A, Carretero Hernández G, Rodríguez-Jiménez P, Fernández-Nieto D, Rodríguez-Villa Lario A, *Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases*. Br J Dermatol. 2020; 183:71-77.

59. Eythorsson E, Helgason D, Ingvarsson RF, et al. *Clinical spectrum of coronavirus disease 2019 in Iceland: population based cohort study*. BMJ. 2020; 371:m4529.

60. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, *Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China*. JAMA. 2020; 323:1061-1069.

61. Miró O, Llorens P, Jiménez S, et al. *Frequency, Risk Factors, Clinical Characteristics, and Outcomes of Spontaneous Pneumothorax in Patients With Coronavirus Disease 2019: A Case-Control, Emergency Medicine-Based Multicenter Study*. Chest. 2021; 159:1241-1255.

62. Bao C, Liu X, Zhang H, Li Y, Liu J. *Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) CT Findings: A Systematic Review and Meta-analysis*. J Am Coll Radiol. 2020; 17:701-709.

63. Gupta A, Madhavan MV, Sehgal K, et al. *Extrapulmonary manifestations of COVID-19*. Nat Med. 2020; 26:1017-1032.

64. Plášek J, Gumulec J, Máca J, et al. *COVID-19 Associated Coagulopathy: Mechanisms and Host-Directed Treatment*. Am J Med Sci. 2021; S0002-9629(21)00403-1.

65. Moll M, Zon RL, Sylvester KW, , et al. *VTE in ICU Patients With COVID-19*. Chest. 2020; 158:2130-2135.

66. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers DAMPJ, Kant KM, et al. *Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19*. Thromb Res. 2020; 191:145-147.

67. Oxley TJ, Mocco J, Majidi S, et al. *Large-Vessel Stroke as a Presenting Feature of Covid-19 in the Young*. N Engl J Med. 2020; 382:e60.

68. Zhang Y, Xiao M, Zhang S, et al. *Coagulopathy and Antiphospholipid Antibodies in Patients with Covid-19*. N Engl J Med. 2020; 382:e38.

69. Wang D, Hu B, Hu C, et al. *Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China*. JAMA. 2020; 323:1061-1069.

70. Liao D, Zhou F, Luo L, et al. *Haematological characteristics and risk factors in the classification and prognosis evaluation of COVID-19: a retrospective cohort study*. Lancet Haematol. 2020; 7:e671-e678.

71. Cao J, Tu WJ, Cheng W, et al. *Clinical Features and Short-term Outcomes of 102 Patients with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China*. Clin Infect Dis. 2020; 71:748-755.

72. Clerkin KJ, Fried JA, Raikhelkar J, et al. *COVID-19 and Cardiovascular Disease. Circulation*. 2020. 9; 141:1648-1655.

73. Chen T, Wu D, Chen H, et al. *Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study*. BMJ. 2020;r 26;368:m1091.

74. Liotta EM, Batra A, Clark JR, Shlobin NA, Hoffman SC, Orban ZS, et al. *Frequent neurologic manifestations and encephalopathy-associated morbidity in Covid-19 patients*. Ann Clin Transl Neurol. 2020; 7:2221-2230.

75. 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. 2020 Jun 6; 395:1763-1770.

76. Murthy S, Archambault PM, Atique A, et al. *Characteristics and outcomes of patients with COVID-19 admitted to hospital and intensive care in the first phase of the pandemic in Canada: a national cohort study*. CMAJ Open. 2021; 9:E181-E188.

77. Cheng Y, Luo R, Wang K, et al. *Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19*. Kidney Int. 2020; 97:829-838.

78. Pan L, Mu M, Yang P, et al. *Clinical Characteristics of COVID-19 Patients With Digestive Symptoms in Hubei, China: A Descriptive, Cross-Sectional, Multicenter Study*. Am J Gastroenterol. 2020; 115:766-773.

79. Redd WD, Zhou JC, Hathorn KE, et al. *Prevalence and Characteristics of Gastrointestinal Symptoms in Patients With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection in the United States: A Multicenter Cohort Study*. Gastroenterology. 2020; 159:765-767.

80. Mao R, Qiu Y, He JS, et al. *Manifestations and prognosis of gastrointestinal and liver involvement in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis*. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2020; 5:667-678.

81. Xiao F, Tang M, Zheng X, Liu Y, Li X, Shan H. *Evidence for Gastrointestinal Infection of SARS-CoV-2*. Gastroenterology. 2020; 158):1831-1833.e3.

82. Clarke SA, Abbara A, Dhillo WS. *Impact of COVID-19 on the Endocrine System: A Mini-review*. Endocrinology. 2022; 163:bqab203.

83. Lim S, Bae JH, Kwon HS, Nauck MA. *COVID-19 and diabetes mellitus: from pathophysiology to clinical management*. Nat Rev Endocrinol. 2021; 17:11-30.

84. Khoo B, Tan T, Clarke SA, et al. *Thyroid function before, during, and after COVID-19*. J Clin Endocrinol Metab. 2021; 106:e803-e811.

85. Phelan N, Behan LA, Owens L. *The impact of the COVID-19 pandemic on women's reproductive health*. Front Endocrinol (Lausanne). 2021; 12:642755.

86. Moreno-Perez O, Merino E, Alfayate R, et al. *Male pituitary-gonadal axis dysfunction in post-acute COVID-19 syndrome. prevalence and associated factors: a Mediterranean case series*. Clin Endocrinol (Oxf). 2022; 96:353-362.

87. Recalcati, S. *Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective*. J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2020;34: e212–e213.

88. Galván Casas C, Català A, Carretero Hernández G, et al. *Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases*. Br J Dermatol. 2020; 183:71-77.

89. Bellinato F, Maurelli M, Gisondi P, Girolomoni G. *Cutaneous Adverse Reactions Associated with SARS-CoV-2 Vaccines*. J Clin Med. 2021; 10:5344.

90. *Centers for Disease Control and Prevention. Underlying medical conditions associated with high risk for severe COVID-19: Information for healthcare providers*. Available at: https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/underlyingconditions.html (Acceso el 26 de febrero de 2022).

91. Ahmad FB, Cisewski JA, Miniño A, Anderson RN. *Provisional Mortality Data – United States, 2020* [published correction appears in MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2021; 70:519-522.

92. Casas-Rojo JM, Antón-Santos JM, Millán-Núñez-Cortés J, et al. *Clinical characteristics of patients hospitalized with COVID-19 in Spain: Results from the SEMI-COVID-19* Registry. Rev Clin Esp (Barc). 2020; 220:480-494.

93. Gómez-Belda AB, Fernández-Garcés M, Mateo-Sanchis E, et al. *COVID-19 in older adults: What are the differences with younger patients?* Geriatr Gerontol Int. 2021; 21:60-65.

94. *Centers for Disease Control and Prevention. Science brief: Evidence used to update the list of underlying medical conditions that increase a person's risk of severe illness from COVID-19*. Available at: https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/underlying-evidence-table.html (Acceso el 26 de febrero de 2021).

95. Kragholm K, Andersen MP, Gerds TA, et al. *Association Between Male Sex and Outcomes of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)-A Danish Nationwide, Register-based Study*. Clin Infect Dis. 2021; 73:e4025-e4030.

96. Peckham H, de Gruijter NM, Raine C, et al. *Male sex identified by global COVID-19 meta-analysis as a risk factor for death and ITU admission*. Nat Commun. 2020; 11:6317.

97. Price-Haywood EG, Burton J, Fort D, Sloane L. *Hospitalization and Mortality among Black Patients and White Patients with Covid-19*. N Engl J Med. 2020; 382:2534-2543.

98. Liao D, Zhou F, Luo L, et al. *Haematological characteristics and risk factors in the classification and prognosis evaluation of COVID-19: a retrospective cohort study*. Lancet Haematol. 2020; 7:e671-e678.

99. Wu C, Chen X, Cai Y, 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. 2020; 180:934-943.

100. Abdullah F, Myers J, Basu D, et al. *Decreased severity of disease during the first global omicron variant covid-19 outbreak in a large hospital in tshwane, south africa*. Int J Infect Dis. 2021; 116:38-42.

101. Kim MK, Lee B, Choi YY, et al. *Clinical Characteristics of 40 Patients Infected With the SARS-CoV-2 Omicron Variant in Korea*. J Korean Med Sci. 2022; 37:e31.

102. *CDC COVID-19 Response Team. SARS-CoV-2 B.1.1.529 (Omicron) Variant - United States, December 1-8, 2021*. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2021; 70:1731-1734.

103. Carf A, Bernabei R, Landi F. & Gemelli *Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19*. J. Am. Med. Assoc. 2020; 324:603–605.

104. Huang C, Huang L, Wang Y, et al. *6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study*. Lancet 2021; 397:220–232.

105. McElvaney OJ, McEvoy NL, McElvaney OF, et al. *Characterization of the inflammatory response to severe COVID-19 Illness*. Am J Respir Crit Care Med. 2020: 202;812–821.

106. Tang N, Li D, Wang X & Sun Z. *Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia.* J Tromb Haemost. 2020; 18, 844–847.

107. *A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus, 6 October 2021*. https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Post_COVID-19_condition-Clinical_case_definition-2021.1 (Acceso el 21 de enero de 2022).

108. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, et al. *Post-acute COVID-19 syndrome*. Nat Med. 2021; 27:601-615.

109. Chopra, V, Flanders, S. A. & O'Malley, M. *Sixty-day outcomes among patients hospitalized with COVID-19*. Ann Intern Med. 2021; 174:576-578.

110. Carfì A, Bernabei R, Landi F, Gemelli *Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19*. JAMA. 2020; 324:603-605.

111. *Editorial. Understanding long COVID: a modern medical challenge. 2021*; 398:725.

BIBLIOGRAFÍA DEL AUTOR SOBRE COVID-19

1. Collazos J, Domingo P, Fernández-Araujo N, et al. *Exposure to valproic acid is associated with less pulmonary infiltrates and improvements in diverse clinical outcomes and laboratory parameters in patients hospitalized with COVID-19*. PLoS One. 2022; 17:e0262777.

2. Lavilla Olleros C, Ausín García C, Bendala Estrada AD, et al. *Use of glucocorticoids megadoses in SARS-CoV-2 infection in a spanish registry: SEMI-COVID-19*. PLoS One. 2022; 17:e0261711.

3. Madrazo M, Piles L, López-Cruz I, et al. *Comparison of quick Pitt to quick sofa and sofa scores for scoring of severity for patients with urinary tract infection*. Intern Emerg Med. 2022 Jan 19. doi: 10.1007/s11739-022-02927-9. Online ahead of print.

4. Calderón-Parra J, Cuervas-Mons V, Moreno-Torres V, et al. *Influence of chronic use of corticosteroids and calcineurin inhibitors on COVID-19 clinical outcomes: analysis of a nationwide registry*. Int J Infect Dis. 2021; 116:51-58

5. Formiga F, Rubio-Rivas M, Mora-Luján JM, et al. *Does admission acetylsalicylic acid uptake in hospitalized COVID-19 patients have a protective role?* Data from the Spanish SEMI-COVID-19 Registry. Intern Emerg Med. 2021 Nov 29:1-15. doi: 10.1007/s11739-021-02870-1. Online ahead of print.

6. Bendala Estrada AD, Calderón Parra J, Fernández Carracedo Eet al. *Inadequate use of antibiotics in the covid-19 era: effectiveness of antibiotic therapy*. BMC Infect Dis. 2021 Nov 8;21(1):1144. doi: 10.1186/s12879-021-06821-1.

7. Díaz-Simón R, Lalueza A, Lora-Tamayo J, et al. *Clinical Characteristics and Risk Factors of Respiratory Failure in a Cohort of Young Patients Requiring Hospital Admission with SARS-CoV2 Infection in Spain: Results of the Multicenter SEMI-COVID-19 Registry*. J Gen Intern Med. 2021; 36:3080-3087.

8. Loureiro-Amigo J, Suárez-Carantoña C, Oriol-Bermúdez I, et al. *Prone Position in COVID-19 Patients With Severe Acute Respiratory Distress Syndrome Receiving Conventional Oxygen Therapy: A Retrospective Study*. Arch Bronconeumol (Engl Ed). 2021 Jun 6. doi: 10.1016/j.arbres.2021.05.018. Online ahead of print.

9. Casas-Rojo JM, Antón-Santos JM, Millán-Núñez-Cortés J, et al. *Clinical characteristics of patients hospitalized with COVID-19 in Spain: Results from the SEMI-COVID-19 Registry.* Rev Clin Esp. 2020; 220:480-494.

10. Torres-Peña JD, Pérez-Belmonte LM, Fuentes-Jiménez F, et al. *Prior Treatment with Statins is Associated with Improved Outcomes of Patients with COVID-19: Data from the SEMI-COVID-19 Registry.* Drugs. 2021; 81:685-695.

11. Artero A, Madrazo M, Fernández-Garcés M, et al. *Severity Scores in COVID-19 Pneumonia: a Multicenter, Retrospective, Cohort Study.* J Gen Intern Med. 2021; 36:1338-1345.

12. Gómez-Belda AB, Fernández-Garcés M, Mateo-Sanchis E, et al. *COVID-19 in older adults: What are the differences with younger patients?* Geriatr Gerontol Int. 2021; 21:60-65.

13. Casas-Rojo JM, Antón-Santos JM, Millán-Núñez-Cortés J, et al. *Clinical characteristics of patients hospitalized with COVID-19 in Spain: Results from the SEMI-COVID-19 Registry.* Rev Clin Esp (Barc). 2020; 220:480-494.

14. Del Amo J, Polo R, Moreno S, et al. *Incidence and Severity of COVID-19 in HIV-Positive Persons Receiving Antiretroviral Therapy: A Cohort Study.* Ann Intern Med. 2020; 173:536-541.

Farmacéuticos

Consejo General de Colegios Farmacéuticos

Colegio Oficial
de Farmacéuticos
de la Provincia
de Alicante

MICOF

MUY ILUSTRE COLEGIO OFICIAL
DE FARMACÉUTICOS DE VALENCIA

Il·lustre
Col·legi Oficial
de Farmacèutics
de Castelló