



Universidad de Oviedo

Neumonía por Covid-19: Revisión bibliográfica

Covid-19 pneumonia: Literature review

Autora: Clara González Hopkins

Tutor: José Antonio Cernuda

Julio de 2022

Máster Universitario en Análisis y Gestión de Emergencia y desastre

Índice

Abreviaturas	1
1. Resumen y palabras clave.....	2
2. Introducción y justificación.....	3
3. Objetivos.....	5
4. Metodología.....	5
5. Desarrollo.....	8
5.1 Características generales y epidemiología de la neumonía por Covid-19.....	8
5.2 Variantes Sars-Cov2.....	11
5.3 Manifestaciones clínicas y factores de riesgo de neumonía por covid-19.....	15
5.4 Consecuencias físicas y psicológicas de la neumonía por covid-19.....	18
5. Discusión.....	20
6. Conclusiones	22
Bibliografía	23

Abreviaturas.

- Covid-19: enfermedad por coronavirus de 2019
- SARS-CoV-2: coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave de tipo 2
- OMS: Organización Mundial de la Salud
- UCI: Unidad de Cuidados Intensivos
- EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica.
- HTA: Hipertensión arterial
- ICU: Intensive Care Unit
- MeSH Medical Subject Headings
- DeCs descriptores de ciencias de la salud
- PCR: polimerase chain reaction
- SemiCyuc: Sociedad Española de Medicina Intensiva Crítica y Unidades Coronarias
- SaO₂: Saturación de oxígeno en sangre
- RPM respiraciones por minuto
- ARN Ácido ribonucleico
- VOI: Variant of Interest, que significa variantes de interés para la salud pública.
- VOC: Variant of Concern que significa variantes de preocupación para la salud pública.
- ODM: Objetivos de Desarrollo del Milenio
- PICS: síndrome post cuidados intensivos

1. Resumen y palabras clave.

Introducción y justificación: La pandemia por covid-19, con inicio en diciembre de 2019, ha tenido un gran impacto a nivel mundial. El virus SARS-CoV2 con propagación a través de gotas respiratorias puede darse en los pacientes con sintomatología diversa y con una gravedad variable en todas las edades, pero teniendo una mayor afectación en aquellas personas con factores de riesgo.

Objetivo general: Conocer las principales características de la neumonía covid-19 y su repercusión.

Desarrollo: La enfermedad por covid-19 ha tenido una alta tasa de afectación y de mortalidad, llegando a producir neumonía diagnosticada y confirmada por radiografía de tórax en el 86% de los pacientes que acudían al hospital con sintomatología covid-19, de los cuáles un 15% precisaría oxigenoterapia y un 5% necesitaría ingreso en UCI. Se ha visto que los principales factores de riesgo para desarrollar una neumonía por covid-19 son la edad avanzada, la hipertensión, la diabetes y la obesidad y que las complicaciones que derivan de ingresar en UCI por este motivo pueden ser extensas y sobre todo duraderas, registrándose pacientes con secuelas médicas por covid-19 2 años después de padecerlo. La vacunación contra la covid-19 ha tenido un gran impacto, reduciéndose sustancialmente el riesgo de enfermedad grave y se asocia también a una disminución de la tasa de mortalidad.

Discusión: La vacunación contra la covid-19 está muy desarrollada, pero desigual entre los países del primer y tercer mundo. Siendo por estos últimos menos accesible por motivos económicos. Los datos obtenidos para la revisión son una combinación de investigaciones que estudian la afectación del covid-19 en distintas poblaciones y en distintos momentos de la pandemia pudiendo tener resultados dispares.

Conclusiones: El riesgo de desarrollar una enfermedad crítica o mortal es más alto entre individuos no vacunados y aquellos que necesitan ingresar en UCI por neumonía covid-19 en la UCI pueden sufrir muchas complicaciones que pueden tener consecuencias físicas y psicológicas a largo plazo.

Palabras clave:

Covid-19, Neumonía covid-19, consecuencias, variantes, factores de riesgo, vacunas.

2. Introducción y justificación.

Lacovid-19 es una enfermedad infecciosa transmisible causada por un virus llamado SARS-CoV-2 (síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2)(1).

Esta enfermedad se detectó por primera vez en la ciudad de Wuhan, China, en diciembre de 2019. Su propagación global se catalogó como una pandemia por la Organización Mundial de la Salud (OMS) el 11 de marzo de 2020 y, desde entonces, han fallecido más de seis millones de personas en el mundo(1–3).

El virus SARS-Cov-2 se propaga, principalmente, por medio de gotas respiratorias entre personas que están en contacto cercano, en las que, mayoritariamente, en un 80% de los casos, solo produce síntomas leves respiratorios y los pacientes se recuperan de la enfermedad sin necesidad de recibir tratamiento hospitalario. Alrededor del 15% desarrolla una enfermedad grave y requieren oxigenoterapia, por tanto, necesitan ingresar en un hospital y el 5% llegan a un estado crítico y precisan ingresar en una unidad de cuidados intensivos(UCI)(1,4–7)

Desde el inicio de la pandemia se han producido mutaciones del virus que aumentan la velocidad de propagación y la infecciosidad y disminuyen el efecto protector de los anticuerpos presentes después de la infección, la vacunación o el tratamiento con anticuerpos(8).

Según varios estudios(9–11), existe una serie de factores de riesgo que están directamente relacionados con una mayor mortalidad en pacientes ingresados por covid-19 como la edad, ser fumador, ser hombre, la obesidad, la diabetes, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y la hipertensión (HTA), entre otros.

Otro estudio(12) derivado del registro Semi Covid-19 en 2020, desarrollado por la Sociedad Española de Medicina Interna, mostró que los pacientes hospitalizados por covid-19 desarrollaban una neumonía diagnosticada por radiología de tórax en el 86% de los casos y que más de un 20% de los pacientes que ingresaban fallecían por Covid-19.

El metaanálisis *Global Impact of Coronavirus Disease 2019 Infection Requiring Admission to the ICU*(11), que incluye más de 16.000 casos de 17 países, concluyó que dos tercios de los pacientes que precisan ingreso en UCI por neumonía severa precisaban soporte ventilatorio y circulatorio, con una media de estancia

en UCI de 11 días, siendo el doble de tiempo que un ingreso por una neumonía no covid-19. También se ha visto que el perfil de paciente mayormente afectado han sido hombres, pacientes con edad más avanzada y pacientes con obesidad, características que están en consonancia con el cambio demográfico actual, donde hay un incremento en la población de mayor edad y en la obesidad, de los cuales la mitad son hipertensos y un cuarto padecen diabetes mellitus y/o enfermedades cardiovasculares.

Todos estos factores de riesgo contribuyen a alargar la estancia en hospital y en UCI y, por tanto, la saturación de estos servicios, siendo el aumento de la capacitación de camas en UCI una prioridad de salud a nivel global para prevenir desigualdades derivadas de la saturación de los hospitales.

Sobre el 15% de pacientes con Covid-19(13), independientemente de la gravedad con la que hayan presentado la enfermedad, no tienen una recuperación completa y presentan una gran variedad de síntomas crónicos durante semanas o meses tras la infección, tanto físicos como psicológicos como la fatiga, disnea, dolor, alteraciones de gusto y olfato, tos, cefalea, insomnio y depresión, entre otros(6,12,14,15).No existe todavía un consenso ni sobre la denominación de este cuadro, ni sobre sus criterios diagnósticos. Se han sugerido los términos de COVID Post-agudo o prolongado y COVID crónico, entendiendo que lo sufren aquellos pacientes que mantienen síntomas o signos de enfermedad 3 semanas o 3 meses tras el comienzo del episodio agudo, respectivamente.

3. Objetivos.

Objetivo principal:

- Conocer las principales características de la neumonía covid-19 y su repercusión.

Objetivos específicos:

1. Conocer la epidemiología de la neumonía por covid-19.
2. Describir las variantes de SARS-Cov2.
3. Explicar las manifestaciones clínicas y los factores de riesgo de neumonía por covid-19.
4. Señalar las consecuencias físicas y psicológicas de la neumonía por covid-19.

4. Metodología.

Para la elaboración de este trabajo fin de máster se ha realizado una revisión bibliográfica localizando y recuperando documentos con información relevante sobre la neumonía covid-19, en el periodo de tiempo comprendido entre febrero de 2022 y junio de 2022.

Para plantear el tema, se comenzó con una búsqueda libre en Google académico para definir los objetivos del trabajo.

Una vez definidos los objetivos se ha llevado a cabo una búsqueda bibliográfica en bases de datos y páginas web de organismos nacionales e internacionales como la OMS, Naciones Unidas, Ministerio de Sanidad, Johns Hopkins Coronavirus Resource Center, y UNICEF con la finalidad de conocer y recopilar las evidencias sobre la neumonía causada por covid-19.

Las bases de datos utilizadas y recogidas en la tabla nº1 se han escogido debido a su amplia extensión de documentos indexados, relacionados con las ciencias de la salud. En las bases de datos se han utilizado Medical Subject Headings (MeSH) empleados en la base de datos PubMed, Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS) y lenguaje libre.

- Los términos MeSH usados han sido: covid-19, symptoms, pneumonia, vaccines, symptoms, ICU, epidemiology, hospitalization, consequences, chronic illness, long-covid, dyspnea, risk factors
- Los términos DeCS utilizados han sido: infecciones por coronavirus, signos y síntomas, factores de riesgo, unidades de cuidados intensivos, impactos en la salud, hospitalización, neumonía.
- El lenguaje libre empleado ha sido: consecuencias de la neumonía por covid, epidemiología de la covid-19, ingresos en UCI por covid-19 y neumonía.

Para obtener unos resultados de búsqueda más restringidos y delimitar el contenido se han manejado los operadores “AND”, para acotar búsquedas que contengan todos los términos separados por este operador y “OR” para ampliar búsquedas que incluyan cualquiera de los términos separados por este operador.

Tabla n°1: Búsqueda bibliográfica en bases de datos.

Base de datos	Palabras clave	Boleanos
PubMed	Términos MeSH	AND OR
Dialnet	Lenguaje libre y DeCs	AND
Clinical Key	Lenguaje libre y DeCs	AND

Fuente: Elaboración propia

Criterios de inclusión:

- Publicaciones con una antigüedad máxima de 3 años (2019-2022)
- Idioma. publicaciones en inglés y español.
- Población: pacientes de edad adulta que han padecido covid y sus consecuencias.

Criterios de exclusión:

- Documentos relativos a neumonías no causadas por SARS-CoV2
- Población: pacientes pediátricos.

En cuanto a la gestión de la bibliografía, se ha utilizado Zotero como gestor bibliográfico. Entre sus utilidades se ha empleado para organizar los resultados encontrados, elaborar las referencias bibliográficas y para posicionar las citas a lo largo del texto. Por otro lado, para descartar los artículos duplicados se ha procedido de forma manual.

5. Desarrollo.

5.1 Características generales y epidemiología de la neumonía por Covid-19.

La pandemia por covid-19, con inicio en diciembre de 2019, ha tenido muchas consecuencias a nivel mundial con una gran tasa de morbilidad y mortalidad. Se han contagiado en el mundo más de 530 millones de personas y han fallecido más de 6,3 millones de personas según los datos recogidos por el centro de recursos sobre coronavirus Johns Hopkins.(3)

El diagnóstico de la covid-19 se realiza mediante la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (reverse transcriptionpolymerasechainreaction [RT-PCR]) con la detección de ácidos nucleicos del SARS-CoV-2 o mediante la secuenciación del gen viral. Se pueden emplear muestras de frotis faríngeo o nasofaríngeo, esputo, heces o sangre.(16). La PCR es la prueba de laboratorio de referencia para su diagnóstico.

La enfermedad covid-19 tiene un espectro de enfermedad muy amplio, desde casos asintomáticos, enfermedad leve, neumonía, hasta casos graves con fallo multiorgánico.(5,17)

Un estudio(18) realizado en el Centro de Control y Prevención de Enfermedades de China en febrero de 2020, en el que incluían 44.672 casos de covid-19, encontró que en el 81% de los casos eran de enfermedad leve, sin neumonía o con neumonía leve, en el 14% de los casos cursaban con una enfermedad grave (disnea, hipoxia o una afectación de más del 50% del campo pulmonar en un plazo de 24 a 48 horas)y en el 5% de los casos desarrollaban una enfermedad crítica, con insuficiencia respiratoria, shock o disfunción multiorgánica.La tasa de mortalidad fue de un 2,3% y no se registraron muertes entre los casos no críticos.

Asimismo, en un informe de 1,3 millones de casos notificados a los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de Estados Unidos(19) hasta finales de mayo de 2020, se describían datos similares donde el 14% de los casos fueron hospitalizados, el 2% ingresaron en UCI y el 5% fallecieron.

La identificación temprana de aquellos casos con manifestaciones graves permite la realización de tratamientos de apoyo optimizados de manera inmediata y un ingreso (o derivación) seguro y rápido a la unidad de cuidados intensivos de acuerdo con los protocolos regionales o nacionales. Los niveles de gravedad se muestran en la tabla 2. (20)

El reconocimiento de gravedad en presencia de neumonía se realizará de forma inmediata en la valoración inicial si hay presencia de insuficiencia respiratoria ($SaO_2 < 90\%$ aire ambiente) o frecuencia respiratoria ≥ 30 RPM(20), ya que según Sociedad Española de Medicina Intensiva Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC) el 15% de los pacientes con infección de covid-19 presentan cuadros graves que deben ser atendidos en UCI.(7)

Tabla nº2. Niveles de gravedad de las infecciones respiratorias y sus definiciones.

Nivel de gravedad	Descripción
Enfermedad no complicada	Cursa con síntomas locales en vías respiratorias altas y puede cursar con síntomas inespecíficos como fiebre, dolor muscular o síntomas atípicos en ancianos
Neumonía leve	Confirmada con radiografía de tórax y sin signos de gravedad. SaO_2 aire ambiente $> 90\%$. CURB65 ≤ 1
Neumonía grave	Fallo de ≥ 1 órgano o SaO_2 aire ambiente $< 90\%$ o frecuencia respiratoria de ≥ 30
Distrés respiratorio	Hallazgos clínicos, radiográficos infiltrados bilaterales + déficit de oxigenación: - Leve: 200 mmHg $< PaO_2/FiO_2 \leq 300$ - Moderado: 100 mmHg $< PaO_2/FiO_2 \leq 200$ - Grave: $PaO_2/FiO_2 \leq 100$ mmHg Si PaO_2 no disponible, $SaO_2/FiO_2 \leq 315$
Sepsis	Definida como disfunción orgánica y que puede ser identificada como un cambio agudo en la escala SOFA ≥ 2 puntos. Un Quick SOFA (qSOFA) con 2 de las siguientes 3 variables clínicas puede identificar a pacientes graves: Glasgow 13 o inferior, Presión sistólica de 100 mmHg o inferior y frecuencia respiratoria de 22/min o superior. La insuficiencia orgánica puede manifestarse con las siguientes alteraciones: -Estado confusional agudo -Insuficiencia respiratoria -Reducción en el volumen de diuresis -Taquicardia -Coagulopatía

Fuente: Protocolo de Manejo clínico del covid-19: atención hospitalaria del Ministerio de Sanidad(20)

Las tasas de mortalidad mencionadas sólo indican la tasa de mortalidad entre los casos confirmados y documentados. Dado que muchas infecciones por coronavirus son asintomáticas y muchas infecciones leves no se diagnostican, la tasa de mortalidad de la infección es considerablemente menor.(21)

Entre los pacientes hospitalizados, el riesgo de desarrollar una enfermedad crítica o mortal es más alto entre individuos no vacunados, y la tasa de mortalidad intrahospitalaria asociada a la covid-19 es mayor que la gripe.(21,22) Como ejemplo, en un estudio(23) realizado en Estados Unidos sobre más de 16.000 pacientes hospitalizados por covid-19 entre marzo y diciembre de 2020, la tasa de mortalidad fue del 11,4% en general y osciló mensualmente entre el 7,1% y el 17,1%. Durante el transcurso de la pandemia, se había informado de la disminución de las tasas de mortalidad en los hospitales, incluso antes de la vacunación generalizada. Las razones de esta observación son inciertas, pero las posibles explicaciones incluyen mejoras en la atención hospitalaria de la covid-19 y una mejor asignación de recursos cuando los hospitales no están sobrecargados.(24)

En entornos con recursos limitados, las tasas de mortalidad intrahospitalaria pueden ser más altas que las notificadas en otros lugares. Por ejemplo, en un estudio(25) realizado en 10 países de África, donde había una media de dos especialistas en cuidados intensivos en cada hospital y una minoría de centros no disponía de pulsioximetría, la tasa de mortalidad intrahospitalaria a los 30 días tras el ingreso en cuidados críticos fue del 48%. La mortalidad se asoció a las comorbilidades subyacentes, así como a la escasez de recursos.

Aun así, ni la tasa de mortalidad, ni la tasa de mortalidad por infección son suficientes para explicar toda la carga de la pandemia, que incluye el exceso de mortalidad por otras afecciones debido al retraso en la atención, la sobrecarga de los sistemas de atención sanitaria y los determinantes sociales de la salud.(26)

Una revisión sistemática(27) que comparó los informes de mortalidad por todas las causas de 74 países durante 2020 y 2021 con los de los 11 años anteriores estimó una tasa de exceso de mortalidad mundial por todas las edades de 120,3 muertes por cada 100.000 personas y 18,2 millones de muertes debidas a la pandemia de COVID-19 en todo el mundo.

El coronavirus continúa impulsando una pandemia en la que las mutaciones virales han aumentado tanto la propagación como la presión asistencial de hospitales y UCI. Los esfuerzos por controlar la propagación del virus con acciones personales (reducción del contacto interpersonal, lavado de manos y uso de mascarillas) o iniciativas nacionales (restricciones de viaje) suprimen la transmisión en cierta medida, pero no alteran los fundamentos de la pandemia.(28)

La vacunación contra la covid-19 ha tenido un gran impacto, reduciéndose sustancialmente el riesgo de enfermedad grave y se asocia también a una disminución de la tasa de mortalidad.(21,29)

El impacto de la vacunación en los sistemas sanitarios sobrecargados también ha sido importante, ya que en momentos de colapso, los hospitales han tenido que reducir la actividad quirúrgica, expandir las UCI más allá de su ubicación habitual, teniendo que redistribuir los recursos humanos y por tanto, disminuir el ratio de personal por paciente.(30)

5.2 Variantes Sars-Cov2.

Todos los organismos vivos, en particular los virus de ARN, son propensos a la mutación. Es la clave de su evolución. Durante la pandemia de covid-19, la capacidad mundial de secuenciación del SARS-CoV-2 en los laboratorios de microbiología y salud pública ha aportado una enorme información genética sobre la adaptación en tiempo real de este virus, y esta carrera continuará mientras el virus infecte a nuevos individuos. Se han detectado muchas variantes desde los primeros días de enero de 2020 hasta ahora. Sin embargo, sólo un número limitado de variantes ha tenido importancia biológica desde el punto de vista de la transmisibilidad, la gravedad o el escape vacunal/inmunitario.(31,32).

La aparición de variantes que suponían un mayor riesgo para la salud pública mundial, a finales de 2020, hizo que se empezaran a utilizar las categorías específicas de «variante de interés» (VOI) y «variante preocupante» (VOC), con el fin de priorizar el seguimiento y su investigación a escala mundial y, en última instancia, orientar la respuesta a la pandemia de covid-19. Con 2 años de perspectiva, se puede asociar cada ola pandémica a la selección y dispersión de una nueva VOC. (31–33).

Entre febrero y marzo de 2020, la variante del SARS-CoV-2 responsable de la primera oleada pandémica (B.1) presentaba dos cambios con respecto a la "variante Wuhan" de tipo salvaje, caracterizados por una mutación en la proteína de la espiga (D614G).¹ Esta mutación parecía mejorar la replicación viral. Desde entonces, prácticamente todas las variantes del SARS-CoV-2, llevan este cambio. Sin embargo, cuando el SARS-CoV-2 se distribuyó globalmente, la selección de variantes y las oleadas pandémicas se produjeron de forma asíncrona en diferentes regiones.

Las variantes más notables fueron Alpha (detectada en septiembre de 2020 en el Reino Unido), Delta (octubre de 2020 en la India) y Ómicron (noviembre de 2021 en Sudáfrica y Botsuana) asociadas en España a la tercera, quinta y sexta oleadas pandémicas, respectivamente.

Los sistemas de nomenclatura establecidos para nombrar y rastrear los linajes genéticos del SARS-CoV-2 por GISAID, Nextstrain y Pango se siguen utilizando en círculos científicos y en la investigación científica, y así se continuará haciendo. Con el fin de contribuir a los debates públicos sobre las variantes, la OMS convocó a algunos científicos del Grupo Consultivo Técnico sobre la Evolución de los Virus y de la Red de Laboratorios de Referencia de la OMS para la covid-19, a representantes de GISAID, Nextstrain y Pango, y a otros expertos en nomenclatura virológica y microbiana y en materia de comunicación procedentes de varios países y organismos, y les encargó que buscaran denominaciones para los VOI y los VOC que fueran fáciles de pronunciar y no generasen estigmas. Por el momento, este grupo de expertos convocado por la OMS ha recomendado el uso de denominaciones basadas en las letras del alfabeto griego, es decir, alfa, beta, gamma, que serán más fáciles de usar y más prácticas para los debates del público no científico.⁽³³⁾

En la tabla 3, se muestran las principales variantes preocupantes que han estado en circulación con anterioridad y las que circulan actualmente.

Tabla 3. Principales VOC de SARS-CoV2 y sus denominaciones:

	Variantes				
Denominación coloquial	Británica	Sudafricana	Brasileña	India	Ómicron
Denominación de la OMS	Alpha	Beta	Gamma	Delta	Ómicron
Linaje pangolin	B.1.1.7	B.1.351	P.1	B.1617	B.1.1.529
Primeras muestras documentadas	Reino Unido, septiembre 2020	Sudáfrica, mayo 2020	Brasil, noviembre 2020	India, octubre 2020	Varios países, noviembre 2021
Circulación en la actualidad	No	No	No	Si	Si

Fuente: Elaboración propia(33)

Se catalogaron como VOC a todas las variantes en las que existe evidencia de:(33)

- Un aumento de la transmisibilidad o un cambio perjudicial en la epidemiología de la covid-19.
- Un aumento de la virulencia o que se presente un cambio en la presentación clínica de la enfermedad,
- Una disminución de la capacidad neutralizante de los anticuerpos naturales o generados tras la vacunación,
- Una reducción de la efectividad del tratamiento o fallos en los test de diagnóstico.
- Una disminución de la eficacia de las medidas sociales y de salud pública.

Todas las VOC, que se muestran en la tabla 2, tienen una característica común: son más transmisibles que sus progenitoras, en algunos casos asociadas a un rasgo más potencialmente virulento (variantes Beta y Gamma), pero en otras ocasiones con menor virulencia (variante Ómicron).(32)

La variante Ómicron, aparece el 24 de noviembre de 2021, teniendo un riesgo general más alto respecto al resto de variantes. La variante ómicron tiene una ventaja considerable respecto a la variante delta en cuanto a la tasa de propagación, lo que lleva a una rápida transmisión comunitaria y a unos niveles de incidencia más elevados que los observados hasta ahora en esta pandemia. Aunque el riesgo de enfermedad grave y muerte tras la infección es menor que en las variantes anteriores de SARS-CoV-2, los elevados niveles de transmisión han dado lugar a un aumento considerable de las hospitalizaciones, lo que sigue imponiendo una demanda abrumadora a los sistemas de atención de salud en la mayoría de los países y puede dar lugar a una morbilidad importante, sobre todo en las poblaciones vulnerables.(31)

Por otro lado, las VOI, mostradas en la tabla 4, son variantes que se han asociado con cambios que afectan al receptor de unión celular del virus, con una reducción de la capacidad neutralizante de los anticuerpos generados por la infección natural o la vacunación, disminución de la eficacia de los tratamientos, potencial impacto diagnóstico o previsión de un incremento en la transmisibilidad y/o gravedad de la infección, con agrupación de casos y brotes, pero con una prevalencia limitada en otros países, produciendo solo transmisión comunitaria.(31–33).

Tabla 4: Principales variantes VOI de SARS-CoV:

Denominación de la OMS	Variantes						
	Epsilon	Dseta	Eta	Zeta	Iota	Kappa	Mu
Linaje pangolín	B.1.427 B.1.429	P.2	B.1.525	P.3	B.1.526	B.1.617.1	B.1621
Primeras muestras documentadas	EE. UU Marzo 2020	Brasil abril 2020	Varios países 2020	Filipinas, enero 2021	EE. UU noviembre 2020	India octubre 2020	Colombia enero 2021
Circulación en la actualidad	No	No	No	No	No	No	No

Fuente: Elaboración propia(33)

5.3 Manifestaciones clínicas y factores de riesgo de neumonía por covid-19.

Se estima que el periodo de incubación de covid-19 suele ser de 14 tras la exposición al SARS-Co2v, confirmándose la mayoría de los casos con una primera sintomatología entre los cuatro y cinco días después de la exposición. La variante Ómicron, de mayor circulación en el año 2022, parece tener un periodo de incubación más corto, apareciendo los primeros síntomas a los tres días aproximadamente.(34)

La covid-19 tiene un amplio espectro de manifestaciones clínicas. Existe una fracción de pacientes que cursan con una infección asintomática, lo cual significa que nunca desarrollan, perciben ni comunican síntomas.(34)Una revisión(35) realizada antes de la introducción de la vacunación contra el covid-19 estimó que el 33% de las personas con infección por el SRAS-CoV-2 nunca desarrollan síntomas. Esta estimación se calculó a partir de cuatro grandes estudios transversales basados en la población, entre los que la proporción media de individuos que no presentaban síntomas en el momento de una prueba positiva era del 46% (rango del 43% al 77%), y en 14 estudios longitudinales, entre los que una mediana del 73% de los individuos inicialmente asintomáticos seguía siéndolo en el seguimiento. Sin embargo, sigue existiendo incertidumbre en torno a la proporción de infecciones asintomáticas, con un amplio rango reportado entre los estudios. Además, la definición de "asintomático" puede variar entre los estudios, dependiendo de los síntomas específicos que se hayan evaluado.

Entre pacientes con covid-19 sintomático, las manifestaciones clínicas más comúnmente descritas son la tos, la fiebre, las mialgias y el dolor de cabeza.(21). Otros síntomas descritos como parte del cuadro clínico de la covid-19 son el malestar general, el cansancio, molestias en la garganta, rinorrea, congestión nasal, estornudos, anomalías del olfato (anosmia, disosmia y fantosmia), anomalías del gusto (ageusia y disgeusia), diarrea y molestias abdominales, mareo y dificultad o malestar respiratorio (36)

Los síntomas leves de las vías respiratorias superiores como la congestión nasal, estornudos y la rinorrea parecen ser más comunes con la variante Delta y Ómicron, sugiriendo cuadros más leves y menos duraderos. (37)

Aunque algunas características clínicas (en particular los trastornos del olfato y del gusto) son más comunes con la covid-19 que, con otras infecciones respiratorias víricas. No hay síntomas o signos específicos que puedan distinguir de forma fiable la covid-19. Los

diferentes síntomas aparecen de forma fluctuante, en combinaciones diversas, se solapan en el tiempo y tienen una duración y una intensidad variables. Un mismo síntoma difiere mucho en su presentación y evolución en las distintas personas. (21,36,38)

Sin embargo, el desarrollo de disnea aproximadamente una semana después de la aparición de los síntomas iniciales puede ser sugestivo de neumonía por covid-19, teniendo inicialmente síntomas no graves, que pueden progresar en el transcurso de 5 a 8 días.(17,21)

La neumonía es la manifestación grave más frecuente de la infección, caracterizada principalmente por fiebre, tos, disnea e infiltrados bilaterales en las imágenes del tórax. Estudios realizados en 2020, tanto en China como en España,(12,39) concluyen con que el 86% de los pacientes que ingresaban en el hospital por covid-19 tenían un patrón radiológico sugestivo de neumonía.

En pacientes con neumonía por covid-19 la instauración de la disnea suele iniciarse relativamente tarde, con una media de 6,5 días desde el inicio de los primeros síntomas. A partir de este momento, la progresión a desarrollar un síndrome de distrés respiratorio es muy rápido, con una media de 2,5 días desde el inicio de la disnea, siendo esta la principal complicación de estos pacientes. Una característica llamativa de la covid-19 es la rápida progresión del SDRA, que se desarrolla en aproximadamente el 5% de los adultos infectados totales que acaban precisando ingreso en UCI para soporte ventilatorio tanto no invasivo, como invasivo.(11,18,23,39,40)

A los pacientes que han necesitado ingreso en UCI también se les asocian complicaciones que incluyen la lesión renal aguda, elevación de las enzimas hepáticas, delirio y/o encefalopatía, lesiones cardíacas como la cardiomiopatía o arritmia y súbita y la trombosis.

Los pacientes críticos con covid-19 en UCI corren muchos riesgos. Se han descrito además del SDRA, complicaciones cardíacas, vasculares, tromboembólicas, neurológicas, inflamatorias e infecciones secundarias.

La vacunación a gran escala de toda la población mundial ha reducido considerablemente la saturación de los servicios sanitarios. Se ha reducido la tasa de mortalidad, sobre todo en los pacientes mayores de 80 años. También se asocia la vacunación a una disminución de la tasa de hospitalizaciones en menores de 70 años y una reducción en los ingresos en UCI en menores de 60 años.(28,30).

La enfermedad grave puede ocurrir en individuos sanos de cualquier edad, pero existen ciertos factores de riesgo que determinan en gran medida los pacientes que pueden progresar a una enfermedad crítica o fallecer.

Los casos de enfermedad grave están directamente relacionados con adultos de edad avanzada o con ciertas comorbilidades médicas subyacentes. En varias cohortes de pacientes hospitalizados con covid-19 confirmado, la mediana de edad oscilaba entre los 49 y los 56 años (41,42). En un informe del Centro de Control y Prevención de Enfermedades de China que incluyó aproximadamente 44.500 infecciones confirmadas, el 87% de los pacientes tenían entre 30 y 79 años(18).

En un estudio realizado en Estados Unidos(43), donde se incluían 2.449 pacientes diagnosticados de covid-19 entre el 12 de febrero y el 16 de marzo de 2020 y en el que se disponían de datos sobre la edad, la hospitalización y la UCI, el 67% de los casos se diagnosticaron en personas de edad ≥ 45 años y, de forma similar a los resultados de China, la mortalidad fue mayor entre los individuos de mayor edad, ya que el 80% de las muertes se produjeron en personas de edad ≥ 65 años. Por el contrario, los individuos de 18 a 34 años representaron sólo el 5% de los adultos hospitalizados por covid-19 tuvieron una tasa de mortalidad del 2,7%. La obesidad mórbida, la hipertensión y el sexo masculino se asociaron con la mortalidad en ese grupo de edad.(44).

Se han asociado múltiples comorbilidades y condiciones subyacentes con la enfermedad grave, refiriéndose a una infección que haya provocado la hospitalización, el ingreso en la UCI, la intubación o la ventilación mecánica, o la muerte. Los factores de riesgos más comunes entre los pacientes ingresados por neumonía covid-19 en UCI son la hipertensión la EPOC, la diabetes mellitus, la obesidad, nefropatías, cardiopatías y ser fumador.(10,11,45).

5.4 Consecuencias físicas y psicológicas de la neumonía por covid-19.

El proceso de recuperación de la covid-19 es muy variable y depende de la edad y de las comorbilidades preexistentes, además de la gravedad de la enfermedad. Se espera que las personas con una infección leve se recuperen con relativa rapidez (semanas), mientras que muchas personas con una enfermedad grave tardan más en recuperarse de dos a tres meses).(21)

Aunque no existen definiciones ampliamente aceptadas de las etapas de recuperación de la covid-19, en general estamos de acuerdo con las siguientes categorías propuestas por los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades y la Organización Mundial de la Salud(46,47):

- Condición aguda de covid-19: se refiere a síntomas de COVID-19, hasta cuatro semanas después del inicio de la enfermedad.
- Condición post-covid: se refiere a una amplia gama de síntomas (físicos y mentales) y grupos de síntomas que se desarrollan durante o después de la covid-19, continúan durante ≥ 2 meses (es decir, tres meses desde el inicio de la enfermedad), tienen un impacto en la vida del paciente, y no se explican por un diagnóstico alternativo.

Los síntomas pueden ser persistentes independientemente de la gravedad de la afectación. Se estima que un tercio o más de los pacientes que han padecido covid-19 experimentan un síntoma o más de los siguientes: fatiga, disnea, dolor u opresión en el pecho y tos. (13,48). Otras secuelas descritas menos recurrentes son cefalea, artralgias, anorexia, mareos, mialgias, insomnio, alopecia, sudoración y diarrea. Algunos síntomas se resuelven más rápidamente que otros. Por ejemplo, la fiebre, los escalofríos y las manifestaciones olfativas/gustativas suelen resolverse entre las dos y las cuatro semanas, mientras que la fatiga, la disnea, la opresión en el pecho, los déficits cognitivos y los efectos psicológicos pueden llegar a durar meses.(14)

Las quejas psicológicas y cognitivas también son comunes durante la recuperación de la covid-19 aguda y pueden verse con más frecuencia que en quienes se recuperan de enfermedades similares. Los síntomas psicológicos más habituales son la ansiedad, depresión, trastorno de estrés postraumático y los síntomas cognitivos son la falta de

memoria y concentración adicionales, similares al síndrome que experimentan los pacientes que se recuperan de otras enfermedades críticas, conocido como síndrome post cuidados intensivos(PICS)(13,14,21)

Entre los supervivientes de la UCI, al menos tres cuartas partes de los individuos con covid-19 informan de al menos un componente de síndrome de post cuidados intensivos(6,49). En un estudio de 301 supervivientes de la UCI(50), el 74% de los pacientes tenían al menos un componente de PICS al año. Los síntomas más comunes eran debilidad física (39%), rigidez/dolor articular (26%), disfunción mental/cognitiva (26%) y mialgias (21%).

Es importante señalar que la frecuencia y la gravedad de la discapacidad que experimentan los supervivientes de la covid-19 en la UCI a los seis meses parece ser similar a la experimentada por los supervivientes de la UCI que no son de la covid-19.(51)

Los síntomas persistentes pueden afectar a la capacidad funcional. En un estudio retrospectivo(52) de aproximadamente 1300 pacientes hospitalizados por covid-19 dados de alta a casa, a pesar de los servicios de salud domiciliaria, sólo el 40 por ciento de los pacientes eran independientes en todas las actividades de la vida diaria (AVD) a los 30 días. En otro estudio(53), casi el 40% de los pacientes eran incapaces de retomar sus actividades normales a los 60 días del alta hospitalaria. Aun así, entre los pacientes críticos con covid-19, la tasa de discapacidad a los seis meses no parece ser diferente a la de los pacientes con enfermedades críticas no relacionadas con la covid-19, a pesar de una mayor duración de la ventilación mecánica.(51).

Se espera una recuperación más larga en aquellos pacientes que han requerido hospitalización, los pacientes de mayor edad con comorbilidades preexistentes, los pacientes que experimentaron complicaciones médicas (por ejemplo, neumonía bacteriana secundaria, tromboembolismo venoso) y los pacientes que tuvieron una estancia prolongada en el hospital o en la UCI. Sin embargo, los datos sugieren que incluso los pacientes con una enfermedad menos grave que nunca fueron hospitalizados, incluidos los que se auto declararon covid-19, han informado a menudo de síntomas prolongados y persistentes.(6,11,13,14,21)

5 Discusión

A pesar del rápido desarrollo de vacunas para paliar los efectos de la pandemia y los ensayos clínicos en curso para estudiar nuevas terapias para el tratamiento de la infección, la covid-19 sigue siendo un gran problema de salud pública. (29,31)

Por lo general, pacientes que han sido infectados previamente con el SARS-CoV2 tienen anticuerpos contra el virus unos 6 meses después de la infección inicial. Sin embargo, dada la aparición de nuevas cepas y la incertidumbre sobre las tasas de reinfección a largo plazo y las complicaciones de la enfermedad, aunque la cobertura de vacunación en países desarrollados llegue a casi el 90% de la población, aún no se sabe con certeza si la población necesitará dosis de refuerzo tras la vacunación completa original, que se inició entre diciembre de 2020 y enero de 2021 o si se necesitará en el futuro una dosis anual.(31)

Las nuevas cepas están sufriendo mutaciones que les permiten defenderse de los anticuerpos generados por la vacunación o por la inmunidad natural tras la infección. Esto plantea una batalla a largo plazo ya que las actuales vacunas están desarrolladas a partir del genoma original del SARS-CoV2, pudiendo ser una causa potencial de reinfección por diferentes cepas.(31,32) Los laboratorios de Pfizer-BioNTech y Moderna, creadores de las dos vacunas contra la covid-19 de mayor alcance trabajan en la vacunación contra la cepa Ómicron de cara al otoño de 2022.(54)

La sintomatología de la covid-19 parece estar cambiando respecto a la cepa original, siendo la última VOC Ómicron una variante que desarrolla síntomas más leves en el paciente. Esto conduce a que el diagnóstico sin test de antígenos o PCR sea más difícil al confundirse con infecciones respiratorias comunes y, por tanto, facilita la propagación del virus y conduce a la masificación del testeo de la población.

Se han utilizado múltiples métodos de vigilancia para controlar la propagación del SARS-CoV-2. Como se menciona anteriormente, la prueba por excelencia para la detección del virus es mediante PCR con muestra nasofaríngea o nasal, pero se están desarrollando nuevos métodos de detección en los que la fiabilidad de la prueba no dependa de realizar la prueba correctamente, como la detección en saliva y otras técnicas más baratas y rápidas en la distinción de cepas, incluso la detección por olfato de perros. (55,56)

Desde el inicio de la vacunación las autoridades de salud pública han temido desde el comienzo de la pandemia que las vacunas no se distribuyan equitativamente en todo el mundo. Los datos parecen confirmar esos temores, ya que las naciones desarrolladas están vacunando a su población mucho más rápido que los países menos desarrollados.(57)

La información recogida para el desarrollo del trabajo ha sido de múltiples estudios en diferentes momentos a lo largo de los dos años de pandemia y por tanto se ha visto que las distintas investigaciones difieren en algunos resultados debido al contagio de los pacientes por diferentes cepas y olas de contagio.

Además, la mayoría de los datos recogidos son investigaciones realizadas en países desarrollados del primer mundo, pudiendo haber un sesgo en la información al no incluir datos de países subdesarrollados, que son pocos y menos accesibles.

Para los países del tercer mundo la pandemia por covid-19 ha sido una catástrofe económica. Como ejemplo, la región de la África subsahariana está sufriendo la primera recesión económica de su historia, que está empujando a la pobreza extrema a unos 50 millones de personas, la mayoría de ellas niños. Es probable que el número total de personas en situación de extrema pobreza en África Subsahariana haya superado la cifra de 500 millones, que se acerca al doble del número de 1990, cuando se empezaron a medir los progresos de los Objetivos de Desarrollo del Milenio (ODM). A raíz de la pandemia, más de la mitad de la población infantil podría estar enfrentándose a la inseguridad alimentaria. Por otro lado, el cierre de escuelas afectó a unos 250 millones de estudiantes en África Subsahariana, que se unieron a los 100 millones de escolares que ya estaban fuera de la escuela antes de la pandemia. El aprendizaje paró por completo para la mayoría de ellos, y esto ya ha reducido su potencial de ingresos para toda la vida, sumándose a aumento de los precios de bienes y servicios básicos, la restricción de movimientos y la interrupción de servicios sociales esenciales.(58)

Tras finalizar la revisión bibliográfica es importante destacar que la pandemia por covid-19 ha generado un retroceso global, pero con un impacto desproporcionado, viéndose más afectadas las regiones vulnerables, aumentando la brecha de la desigualdad. Además, la pandemia ha expuesto las deficiencias de muchos sistemas de salud, incluso en países desarrollados, que ahora enfrentan el doble desafío de responder al brote y mantener servicios esenciales que salvan vidas.

6 Conclusiones

- La enfermedad covid-19 tiene un espectro de enfermedad muy amplio, desde casos asintomáticos, enfermedad leve, neumonía, hasta casos graves con fallo multiorgánico y puede presentarse con diferente sintomatología entre distintos pacientes.
- Entre los pacientes hospitalizados por covid-19, el riesgo de desarrollar una enfermedad crítica o mortal es más alto entre individuos no vacunados, y la tasa de mortalidad intrahospitalaria asociada a la covid-19 es mayor que la gripe.
- Los pacientes críticos con neumonía covid-19 en la UCI pueden sufrir muchas complicaciones que pueden tener consecuencias físicas y psicológicas a largo plazo.
- Los casos de enfermedad grave están directamente relacionados con adultos de edad avanzada o con ciertas comorbilidades médicas subyacentes.
- La vacunación contra la covid-19 ha tenido un gran impacto, reduciéndose sustancialmente el riesgo de enfermedad grave y se asocia también a una disminución de la tasa de mortalidad.
- El proceso de recuperación de la covid-19 es muy variable y depende de la edad y de las comorbilidades preexistentes, además de la gravedad de la enfermedad.

Bibliografía

1. Coronavirus [Internet]. [citado 5 de junio de 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/es/health-topics/cholera/coronavirus>
2. COVID-19 ¿Qué es el Coronavirus? | Virus SARS-CoV-2 | PortalClínic [Internet]. Clínic Barcelona. [citado 5 de junio de 2022]. Disponible en: <https://www.clinicbarcelona.org/asistencia/enfermedades/covid-19>
3. COVID-19 Map [Internet]. Johns Hopkins Coronavirus Resource Center. [citado 5 de junio de 2022]. Disponible en: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
4. Origen, características estructurales, medidas de prevención, diagnóstico y fármacos potenciales para prevenir y controlar COVID-19 - Medwave [Internet]. [citado 5 de junio de 2022]. Disponible en: <https://www.medwave.cl/link.cgi/Medwave/Revisiones/RevisionClinica/8037.act>
5. Tabertero Huguet E, Urrutia Gajarte A, Ruiz Iturriaga LA, Serrano Fernandez L, Marina Malanda N, Iriberry Pascual M, et al. Alteración funcional pulmonar en el seguimiento precoz de pacientes con neumonía por COVID-19. Arch Bronconeumol. 1 de enero de 2021;57:75-6.
6. Ramani C, Davis EM, Kim JS, Provencio JJ, Enfield KB, Kadl A. Post-ICU COVID-19 Outcomes: A Case Series. CHEST. 1 de enero de 2021;159(1):215-8.
7. Semicyuc. COVID-19 [Internet]. Semicyuc. [citado 5 de junio de 2022]. Disponible en: <https://semicyuc.org/covid-19/>
8. Hemmer CJ, Löbermann M, Reisinger EC. COVID-19: Epidemiologie und Mutationen. Radiol. 1 de octubre de 2021;61(10):880-7.
9. Gómez Herrero H, Galbete A, Álvarez Galván B, Caballero García P, Vicaría Fernández I. Lesiones residuales en radiografía simple de tórax tras neumonía por SARS-CoV-2: identificación de factores de riesgo. Med Clínica. 13 de mayo de 2022;158(9):418-21.

10. Dessie ZG, Zewotir T. Mortality-related risk factors of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of 42 studies and 423,117 patients. *BMC Infect Dis.* 21 de agosto de 2021;21(1):855.
11. Tan E, Song J, Deane AM, Plummer MP. Global Impact of Coronavirus Disease 2019 Infection Requiring Admission to the ICU: A Systematic Review and Meta-analysis. *Chest.* febrero de 2021;159(2):524-36.
12. Casas-Rojo JM, Antón-Santos JM, Millán-Núñez-Cortés J, Lumbreras-Bermejo C, Ramos-Rincón JM, Roy-Vallejo E, et al. Clinical characteristics of patients hospitalized with COVID-19 in Spain: results from the SEMI-COVID-19 Registry. *Rev Clínica Esp Engl Ed.* 1 de noviembre de 2020;220(8):480-94.
13. S.L.U 2022 Viguera Editores. Síndrome post-COVID-19: epidemiología, criterios diagnósticos y mecanismos patogénicos implicados : *Neurología.com* [Internet]. [citado 5 de junio de 2022]. Disponible en:
<http://www.neurologia.com/articulo/2021230>
14. Peramo-Álvarez FP, López-Zúñiga MÁ, López-Ruz MÁ. Secuelas médicas de la COVID-19. *Med Clínica.* 22 de octubre de 2021;157(8):388-94.
15. Valverde Mateos MP, González Romero A, Alvarado Ramos V, Miangolarra Page JC. Evolución y calidad de vida a los tres meses tras hospitalización por neumonía COVID. *Rehabilitación* [Internet]. 14 de enero de 2022 [citado 5 de junio de 2022]; Disponible en:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0048712021001067>
16. Sánchez-Oro R, Torres Nuez J, Martínez-Sanz G. La radiología en el diagnóstico de la neumonía por SARS-CoV-2 (COVID-19). *Med Clínica.* 10 de julio de 2020;155(1):36-40.
17. Parra Gordo ML, Weiland GB, García MG, Choperena GA. Aspectos radiológicos de la neumonía COVID-19: evolución y complicaciones torácicas. *Radiología.* 2021;63(1):74-88.
18. 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. 7 de abril de 2020;323(13):1239-42.
19. Stokes EK, Zambrano LD, Anderson KN, Marder EP, Raz KM, El Burai Felix S, et al. Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance — United States, January 22–May 30, 2020. Morb Mortal Wkly Rep. 19 de junio de 2020;69(24):759-65.
 20. Protocolo_manejo_clinico_ah_COVID-19.pdf [Internet]. [citado 5 de junio de 2022]. Disponible en:
https://www.sanidad.gob.es/en/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/Protocolo_manejo_clinico_ah_COVID-19.pdf
 21. COVID-19: Clinical features - UpToDate [Internet]. [citado 10 de junio de 2022]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/covid-19-clinical-features?search=pneumonia%20covid%2019&topicRef=126981&source=see_link#H4100426989
 22. Cates J, Lucero-Obusan C, Dahl RM, Schirmer P, Garg S, Oda G, et al. Risk for In-Hospital Complications Associated with COVID-19 and Influenza - Veterans Health Administration, United States, October 1, 2018-May 31, 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 23 de octubre de 2020;69(42):1528-34.
 23. Garg S, Patel K, Pham H, Whitaker M, O'Halloran A, Milucky J, et al. Clinical Trends Among U.S. Adults Hospitalized With COVID-19, March to December 2020 : A Cross-Sectional Study. Ann Intern Med. octubre de 2021;174(10):1409-19.
 24. Dennis JM, McGovern AP, Vollmer SJ, Mateen BA. Improving Survival of Critical Care Patients With Coronavirus Disease 2019 in England: A National Cohort Study, March to June 2020. Crit Care Med. 1 de febrero de 2021;49(2):209-14.
 25. African COVID-19 Critical Care Outcomes Study (ACCCOS) Investigators. Patient care and clinical outcomes for patients with COVID-19 infection admitted to African high-care or intensive care units (ACCCOS): a multicentre, prospective, observational cohort study. Lancet Lond Engl. 22 de mayo de 2021;397(10288):1885-94.

26. Woolf SH, Chapman DA, Sabo RT, Zimmerman EB. Excess Deaths From COVID-19 and Other Causes in the US, March 1, 2020, to January 2, 2021. *JAMA*. 2 de abril de 2021;
27. Estimating excess mortality due to the COVID-19 pandemic: a systematic analysis of COVID-19-related mortality, 2020–21. *Lancet Lond Engl*. 16 de abril de 2022;399(10334):1513-36.
28. Cook TM, Roberts JV. Impact of vaccination by priority group on UK deaths, hospital admissions and intensive care admissions from COVID-19. *Anaesthesia*. mayo de 2021;76(5):608-16.
29. COVID-19: Vaccines - UpToDate [Internet]. [citado 11 de junio de 2022]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/covid-19-vaccines?sectionName=IMMUNOGENICITY,%20EFFICACY,%20AND%20SAFETY%20OF%20SELECT%20VACCINES&search=pneumonia%20covid%2019&topicRef=128323&anchor=H4048778065&source=see_link#H4048778065
30. González-Castro A, Cuenca Fito E, Fernandez A, Ferrero Franco R, Rodríguez Borregán JC, Gonzalez C. Impact of vaccination on admissions to an intensive care unit for COVID-19 in a third-level hospital. *Med Intensiva Engl Ed [Internet]*. [citado 11 de junio de 2022]; Disponible en: <http://www.medintensiva.org/en-impact-vaccination-on-admissions-an-avance-S217357272200090X?esCovid=Dr56DrLjUdaMjzAgze452SzSInMN&rfr=truhgiz&y=kEzTXsahn8atJufRpNPuIGh67s1>
31. Galán JC, Cantón R. New Variants in SARS-CoV-2: What are we Learning from the Omicron Variant? *Arch Bronconeumol*. abril de 2022;58 Suppl 1:3-5.
32. Pérez-Abeledo M, Sanz Moreno JC. Variantes de SARS-CoV-2, una historia todavía inacabada. *Vacunas*. 2021;22(3):173-9.
33. Seguimiento de las variantes del SARS-CoV-2 [Internet]. [citado 12 de junio de 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/es/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants>

34. Oran DP, Topol EJ. Prevalence of Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection. *Ann Intern Med.* 3 de junio de 2020;M20-3012.
35. Oran DP, Topol EJ. The Proportion of SARS-CoV-2 Infections That Are Asymptomatic. *Ann Intern Med.* 22 de enero de 2021;M20-6976.
36. Torrell Vallespín G, Rovira Fontanals A, Sánchez Amat M, Fernández de Sanmamed Santos MJ. [Building COVID-19's semiology: The blind wise men and the elephant]. *Gac Sanit.* 3 de febrero de 2022;S0213-9111(22)00001-2.
37. Menni C, Valdes AM, Polidori L, Antonelli M, Penamakuri S, Nogal A, et al. Symptom prevalence, duration, and risk of hospital admission in individuals infected with SARS-CoV-2 during periods of omicron and delta variant dominance: a prospective observational study from the ZOE COVID Study. *Lancet Lond Engl.* 23 de abril de 2022;399(10335):1618-24.
38. Zayet S, Kadiane-Oussou NJ, Lepiller Q, Zahra H, Royer PY, Toko L, et al. Clinical features of COVID-19 and influenza: a comparative study on Nord Franche-Comte cluster. *Microbes Infect.* octubre de 2020;22(9):481-8.
39. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 30 de abril de 2020;382(18):1708-20.
40. Serrano-Martínez JL, Machado-Casas JF, Redondo-Orts M, Manzano-Manzano F, Castaño-Pérez J, Pérez-Villares JM. Características y resultados de una serie de 59 pacientes con neumonía grave por COVID-19 ingresados en UCI. *Med Intensiva.* 1 de diciembre de 2020;44(9):580-3.
41. 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.* 2020;395(10223):507-13.
42. 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.* 2020;395(10223):497-506.

43. Bialek S, Boundy E, Bowen V, Chow N, Cohn A, Dowling N, et al. Severe Outcomes Among Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) — United States, February 12–March 16, 2020. *Morb Mortal Wkly Rep.* 27 de marzo de 2020;69(12):343-6.
44. Cunningham JW, Vaduganathan M, Claggett BL, Jering KS, Bhatt AS, Rosenthal N, et al. Clinical Outcomes in Young US Adults Hospitalized With COVID-19. *JAMA Intern Med.* 9 de septiembre de 2020;
45. Petrilli CM, Jones SA, Yang J, Rajagopalan H, O'Donnell L, Chernyak Y, et al. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. *BMJ.* 22 de mayo de 2020;369:m1966.
46. CDC. Healthcare Workers [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2020 [citado 29 de junio de 2022]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/post-covid-conditions.html>
47. Soriano JB, Murthy S, Marshall JC, Relan P, Diaz JV. A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus. *Lancet Infect Dis.* abril de 2022;22(4):e102-7.
48. Carfi A, Bernabei R, Landi F. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *JAMA.* 11 de agosto de 2020;324(6):603-5.
49. Martillo MA, Dangayach NS, Tabacof L, Spielman LA, Dams-O'Connor K, Chan CC, et al. Postintensive Care Syndrome in Survivors of Critical Illness Related to Coronavirus Disease 2019: Cohort Study From a New York City Critical Care Recovery Clinic*. *Crit Care Med.* septiembre de 2021;49(9):1427-38.
50. Heesakkers H, van der Hoeven JG, Corsten S, Janssen I, Ewalds E, Simons KS, et al. Clinical Outcomes Among Patients With 1-Year Survival Following Intensive Care Unit Treatment for COVID-19. *JAMA.* 8 de febrero de 2022;327(6):559-65.
51. Hodgson CL, Higgins AM, Bailey MJ, Mather AM, Beach L, Bellomo R, et al. Comparison of 6-Month Outcomes of Survivors of COVID-19 versus Non-COVID-

- 19 Critical Illness. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 de mayo de 2022;205(10):1159-68.
52. Bowles KH, McDonald M, Barrón Y, Kennedy E, O'Connor M, Mikkelsen M. Surviving COVID-19 After Hospital Discharge: Symptom, Functional, and Adverse Outcomes of Home Health Recipients. *Ann Intern Med*. marzo de 2021;174(3):316-25.
53. Chopra V, Flanders SA, O'Malley M, Malani AN, Prescott HC. Sixty-Day Outcomes Among Patients Hospitalized With COVID-19. *Ann Intern Med*. abril de 2021;174(4):576-8.
54. ISGlobal - COVID-19: novedades científicas [Internet]. ISGlobal. [citado 5 de julio de 2022]. Disponible en: <https://www.isglobal.org/covid-19-novedades-cientificas>
55. Forchette L, Sebastian W, Liu T. A Comprehensive Review of COVID-19 Virology, Vaccines, Variants, and Therapeutics. *Curr Med Sci*. diciembre de 2021;41(6):1037-51.
56. Grandjean D, Elie C, Gallet C, Julien C, Roger V, Desquilbet L, et al. Diagnostic accuracy of non-invasive detection of SARS-CoV-2 infection by canine olfaction. *PLOS ONE*. 1 de junio de 2022;17(6):e0268382.
57. Understanding Vaccination Progress by Country [Internet]. Johns Hopkins Coronavirus Resource Center. [citado 5 de julio de 2022]. Disponible en: <https://coronavirus.jhu.edu/vaccines/international>
58. COVID-19: una catástrofe para los niños de África Subsahariana [Internet]. [citado 5 de julio de 2022]. Disponible en: <https://www.unicef.es/prensa/covid-19-una-catastrofe-para-los-ninos-de-africa-subsahariana>