



ARTÍCULO ESPECIAL

Aspectos básicos de la COVID-19 para el manejo desde atención primaria



José María Molero-García^{a,*}, Javier Arranz-Izquierdo^b, María Isabel Gutiérrez-Pérez^c
y Jesús María Redondo Sánchez^d

^a CS San Andrés, DA CENTRO (SERMAS), Grupo de trabajo de enfermedades infecciosas de SemFYC, Madrid, España

^b Instituto de Investigación Sanitaria de Illes Balears (Idisba), CS Escola Graduada, Ibsalut, Palma de Mallorca, Illes Balears, Grupo de trabajo de enfermedades infecciosas de SemFYC, Illes Balears, España

^c CS Delicias I (GAP Oeste) Valladolid, Coordinadora del Grupo de trabajo de enfermedades infecciosas de SemFYC, Valladolid, España

^d CS Ramón y Cajal, DA OESTE (SERMAS), Grupo de trabajo de enfermedades infecciosas de SoMaMFyC, Alcorcón, España

Recibido el 11 de diciembre de 2020; aceptado el 14 de diciembre de 2020

Disponible en Internet el 26 de diciembre de 2020

PALABRAS CLAVE

COVID-19;
Medicina de familia;
Diagnóstico;
Tratamiento
farmacológico
COVID-19;
COVID prolongado

Resumen El SARS-CoV-2 se transmite de persona a persona por inhalación o por el contacto con gotas y aerosoles respiratorios. El período de incubación mediano es 5,1 días. Fiebre, tos seca, disnea y fatiga, son los síntomas más comunes. Casi la mitad de los casos son asintomáticos. El espectro de la enfermedad varía desde cuadros leves (81%) a críticos (5%). La edad avanzada, el sexo masculino y las comorbilidades impactan negativamente sobre la gravedad y la mortalidad de la COVID-19. El diagnóstico de la patología aguda se realiza con pruebas de reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR) o de detección antigénica. En pacientes hospitalizados, el remdesivir reduce el tiempo de recuperación. Los corticoides orales se recomiendan en casos graves o críticos que requieren oxigenoterapia o ventilación mecánica. La tromboprolifaxis se sugiere en todos los casos graves y no graves con riesgo trombótico alto. La antibióterapia se limita a pacientes de alta sospecha de sobreinfección bacteriana. Los casos leves-moderados y graves tras el alta hospitalaria deben monitorizarse clínicamente durante un período mínimo de dos semanas

© 2020 Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

COVID-19;
Family practice;
COVID-19 diagnostic
testing;

Basic aspects of COVID-19 for management from primary care

Abstract SARS-CoV-2 is transmitted from person to person by inhalation or contact with respiratory droplets and aerosols. The median incubation period is 5.1 days. Fever, dry cough, dyspnea and fatigue are the most common symptoms. Almost half of the cases are asymptomatic.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jmolero@gmail.com (J.M. Molero-García).

COVID-19 drug treatment; Long COVID

The spectrum of disease varies from mild (81%) to critical (5%). Older age, male gender and comorbidities negatively impact on the severity and mortality of COVID-19. The diagnosis of acute COVID-19 is made with RT-PCR or antigenic detection tests. In hospital patients, remdesivir reduces recovery time. Oral steroids are recommended for severe or critical cases requiring oxygen therapy or mechanical ventilation. Thromboprophylaxis is recommended in all severe and non-severe cases with high thrombotic risk. Antibiotherapy is limited to cases of high suspicion of bacterial superinfection. Mild-moderate and severe cases after discharge from hospital should be clinically monitored for a minimum period of two weeks

© 2020 Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Epidemiología y transmisión

En España, entre marzo y diciembre del 2020, se ha notificado a la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE) 1,7 millones de casos de COVID-19.

Las características epidemiológicas han variado desde el cambio de estrategia diagnóstica en mayo del 2020 (tabla 1)^{1,2}. Dicho cambio, rastreo-pruebas-aislamiento, ha aumentado el número de pacientes diagnosticados con antecedente de contacto con caso confirmado conocido previo (tabla 1).

La infección es una zoonosis, originada por el SARS-CoV-2, un betacoronavirus, que penetra en la célula, empleando como receptor a la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE-2)^{3,4}. El SARS-CoV-2 se transmite principalmente por la inhalación o contacto a corta distancia (< 2 m) a través de los ojos, boca o nariz, con las gotitas respiratorias, emitidas al hablar, gritar, toser o estornudar^{3,5}. La transmisión por fómites es posible, aunque inusual⁴. La propagación por aerosoles es probable, especialmente, en espacios cerrados y mal ventilados^{3,5}. La vía de transmisión vertical se

produciría fundamentalmente en el período postnatal, por el contacto estrecho del niño con las secreciones respiratorias de la madre; aunque se han detectado receptores ACE-2 en la placenta en mínimas cantidades, así como ARN del virus en la leche materna, no pudiéndose descartar la transmisión por contacto^{3,5}. No se ha informado de esta por productos sanguíneos, pinchazos por agujas o fecal-oral. El período infeccioso se inicia dos a tres días antes (fase presintomática), hasta siete a ocho días después del inicio de los síntomas³⁻⁶. En los casos más graves, esta transmisión sería más duradera^{3,4}.

La transmisión predominante fue la intrafamiliar con una tasa de ataque secundario en contactos convivientes de entre un 7,6 y un 10,5%, llegando, incluso, al 35% en eventos sociales³.

El período de incubación mediano es de 5,1 días (rango 1 a 14 días). A los 11,7 días (IC 95%: 9,7 a 14,2) el 95% de los casos sintomáticos ya se han desarrollado³. El 99,7% de los pacientes de la serie de RENAVE, presentaban síntomas antes del día 10².

Tabla 1 Comparativo poblacional de la primera y segunda onda pandémicas por SARS-CoV-2 en España^{1,2}

Datos epidemiológicos	1ª oleada (RENAVE 10-5-2020)	2ª y 3ª oleadas (RENAVE 02-12-2020)
Período de tiempo de pico pandémico	Marzo-mayo	A partir del 10 de mayo
N.º total de casos (% respecto a la población total)	248.329 (0,52%)	2.789.893 (5,8%)
Máxima incidencia acumulada en los últimos 14 días (tasa x 100.000)	216,78 (5/04/2020)	889,93 (28/01/2021)
Sexo femenino	56,6%	52,5%
Mediana de edad (años)	60 (46 - 79)	42 (24-57)
- Menores 15 años	0,6%	12,5%
- Entre 15-59 años	43,4%	67%
- Mayores de 60 años	56%	21,9%
Casos sintomáticos	72,8%	54,5%
Hospitalizados	38,4%	5,9%
Ingresados en cuidados intensivos	3,8%	0,5%
Defunciones	8,2%	1,2%
Exceso de mortalidad según datos del Instituto Nacional de Estadística (INE)	48.000 (Del 11/02/2020)	44.000 (Fecha 25/01/2021)
Contacto estrecho con caso COVID-19 probable o confirmado	54,3%	67%
Personal sanitario infectado	38.064	75.418

RENAVE: Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica.
Fuente: Elaboración propia.

Manifestaciones clínicas

La infección por SARS-CoV-2 puede ser asintomática (33 a 50%) o un cuadro de infección respiratoria aguda leve, moderado o grave^{2,3}.

Además de los síntomas respiratorios, existe una amplia gama de otros relacionados con distintos sistemas (tabla 2)^{3,4,7-12}.

Los niños tienen tasas similares de infección a los adultos, pero más frecuentemente son asintomáticas y leves^{3,4,13}. La ausencia de tos, disminuiría la transmisión. Esta última junto con la fiebre son las manifestaciones más frecuentes^{3,4,13}. La sintomatología gastrointestinal puede presentarse sin clínica respiratoria. La acrocianosis parece más específica en niños y adolescentes¹⁴. Se han notificado casos graves por un síndrome inflamatorio sistémico, con características del de Kawasaki y el shock tóxico¹². Las embarazadas tienen mayor riesgo de hospitalización, 3 veces más de riesgo de ingreso en UCI y 1,7 veces más de fallecer¹⁵.

El riesgo de ingresar en la unidad de cuidados intensivos (UCI) en el embarazo y en el puerperio precoz es tres veces mayor y la probabilidad de morir por COVID-19 es de 1,7 veces más. No obstante, el riesgo absoluto de complicaciones, en relación con el conjunto de la población, es bajo³.

Tabla 2 Síntomas más frecuentes descritos en diferentes series de COVID-19 en adultos

Sistémicos y respiratorios ^{3,4,7,8}	Síntomas menos frecuentes relacionados con distintos órganos y sistemas ^{3,4}
• Fiebre ($T^a > 38^{\circ}\text{C}$) (47 - 87, 9%)^a • Tos seca (25 - 69%) • Astenia (38 - 70%) • Mialgia (11 - 45%) • Ageusia, anosmia (5 - 65%)^b • Cefalea (34%) • Disnea (29 - 47, 6%) • Expectोरación (27 - 34%) • Dolor de garganta (22%) • Escalofríos (12 - 15%) • Dolor torácico (2 - 10%) • Rinorrea (< 10%)	• Neurológicos⁹: alteración del nivel de conciencia, accidente cerebrovascular, ataxia, epilepsia y neuralgia • Cardiológicos¹⁰: arritmias, fallo cardíaco o el daño miocárdico agudo, miocarditis^c • Oftalmológicos¹¹: ojo seco, visión borrosa, sensación de cuerpo extraño, congestión conjuntival • Cutáneas¹²: erupciones tipo rash (tronco), erupciones urticarianas, lesiones vesiculosas similares a varicela, púrpura, lesiones acro-cianóticas en manos y pies (niños y adolescentes)^d
Gastrointestinales (10% como síntoma único) ^{3,4} • Diarrea (19 - 26,8%) • Náuseas/vómitos (8,7 - 12%) • Dolor abdominal (< 10%)	

^a No es un hallazgo universal, ni incluso en pacientes ingresados. En 40% puede ser la primera manifestación.

^b Síntoma único síntoma en un 3%, precediendo a otros síntomas en un 12%. Recuperación espontánea en 89%.

^c Cursan como complicaciones, generalmente en el curso de la enfermedad y posterior a la curación.

^d Las manifestaciones cutáneas no están bien determinadas y son muy variadas. No se ha establecido una notoria asociación. Fuente: Elaboración propia.

La posibilidad de contraer COVID-19 grave se relaciona con la edad materna, el índice de masa corporal alto y las comorbilidades preexistentes¹⁵. Además, esta enfermedad aumenta el riesgo de parto prematuro y la probabilidad de ingreso del neonato en una UCI neonatal¹⁵.

En pacientes de edad avanzada, puede presentarse como caídas, astenia, delirio o alteración de la conciencia en caso de disfunciones cognitivas previas¹⁶.

Aunque el diagnóstico de sospecha de la infección por el SARS-CoV-2 es clínico, la presencia o ausencia de signos o síntomas no son lo suficientemente precisas como para confirmar una COVID-19¹⁷. Por esto, el diagnóstico de sospecha deber tener en cuenta los antecedentes epidemiológicos de contactos en las dos a tres semanas previas.

Entre un 80 a 85% de los casos son leves o moderados (incluye neumonía leve), un 10 a 14% son graves (neumonía grave), requiriendo hospitalización y un 5 a 6% son críticos (insuficiencia respiratoria, shock séptico y/o fallo multiorgánico) con elevada mortalidad^{3,4}. Al inicio de la pandemia, la mediana de días entre el inicio de los síntomas y la hospitalización fue de seis (tres a nueve), de nueve (seis a 12) hasta el ingreso en la UCI y de 11 (siete a 18) hasta la defunción². La edad (> 65 años), el sexo masculino y las comorbilidades tienen un gran impacto en la gravedad y en la mortalidad en la infección COVID-19^{3,4,14,18} (tabla 3). Además, determinados hallazgos de laboratorio han sido identificados como marcadores de gravedad (tabla 3)^{4,19}.

La neumonía grave, generalmente bilateral con requerimientos de oxígeno y sin necesidad de ventilación mecánica (frecuencia respiratoria [FR] > 30 inspiraciones/min, dificultad respiratoria grave o saturación de oxígeno [SatO2] < 90% con aire ambiente) es la manifestación grave más frecuente en la infección COVID-19 y la principal causa de ingreso^{3,20}. El síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) es una complicación crítica, caracterizada por la necesidad del uso de dispositivos mecánicos de ventilación. La septicemia y el fallo multiorgánico están relacionados con el alto riesgo de fallecimiento (40 a 50%)^{3,4,20}. Otras complicaciones agudas y potencialmente mortales son: fenómenos inflamatorios vasculares y tromboembólicos (tromboembolismo pulmonar, coagulación intravascular diseminada y accidente cerebrovascular agudo), cardiovasculares (miocarditis, insuficiencia cardíaca, arritmias, síndrome coronario agudo y muerte súbita) o neurológicos (enfermedad cerebrovascular aguda, deterioro de la conciencia, convulsiones, meningoencefalitis, encefalopatía, encefalomiелitis y síndrome confusional agudo)^{3,4,20}. Al igual que en niños, en adultos se han descrito un síndrome inflamatorio multisistémico grave²¹.

Pruebas complementarias

Pruebas de detección microbiológica

Los cuadros clínicos sospechosos de COVID-19 o asintomáticos con un contacto estrecho reciente con un infectado confirmado deberían someterse a pruebas diagnósticas microbiológicas para identificar el SARS-CoV-2.

La sensibilidad de las pruebas depende de la muestra, del tipo de test y del tiempo de inicio de la infección. Las pruebas virológicas son las más rentables para diagnosticar la

Tabla 3 Factores de riesgo de severidad de la COVID-19^{3,4,14,18,19}

Edad	Mayor de 65 años ^a
Comorbilidades	Cardiopatías graves (insuficiencia cardíaca, cardiopatía isquémica, miocardiopatías, HTA^b) Diabetes mellitus Enfermedad pulmonar crónica (no asma) Cáncer sólido o hematológicos activos Enfermedad renal crónica estadio moderado a grave (TFGe < 59 mL/min/1,73 m²) Inmunodepresión asociada al trasplante de órgano sólido Trastorno neurológico crónico Demencia Obesidad (IMC $\geq$ de 30 kg/m²) Embarazo Enfermedad de células falciformes
Género	Varones ^c
Alteraciones de laboratorio	Linfopenia, trombocitopenia, leucocitosis Elevación: ALT, AST, LDH, PCR, proclacitonina, ferritina, IL-6, TNF-alfa, Dímero D, tiempo de protrombina, troponina y CPK-MB, creatinina

ALT: alanina aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa; CPK-MB: creatina-quinasa MB; HTA: hipertensión arterial; IL-6: interleucina-6; IMC: índice de masa corporal; LDH: lactato deshidrogenasa; PCR: reacción en cadena de la polimerasa; TFGe: tasa de filtrado glomerular; TNF-alfa: factor de necrosis tumoral alfa.

^a La mayor parte de los casos hospitalizados y las defunciones se concentran en las personas de mayor edad. Es difícil establecer un umbral a partir del cual el riesgo aumenta. Diferentes estudios coinciden en la edad > 65 años, aunque hay otros factores que pueden contribuir a aumentar este riesgo⁴.

^b Las explicaciones alternativas para la HTA como factor de riesgo incluyen el daño hipertensivo preexistente endotelial o de órganos.

^c Mayor riesgo en el varón de enfermedad grave y crítica-letal. Fuente: Elaboración propia.

infección en la fase aguda, en las dos primeras semanas^{22,23}. Las pruebas serológicas no son adecuadas para detectar la enfermedad aguda y su utilidad diagnóstica es mayor a partir de la tercera semana^{22,23} (tabla 4).

Todas ellas deben interpretarse con cautela pues, además de la sensibilidad y especificidad, dependen de la probabilidad estimada de la enfermedad preprueba, que se relaciona con la prevalencia local de la COVID-19. En un entorno de alta prevalencia, el valor predictivo positivo (VPP) aumenta y un resultado negativo debe comprobarse repitiendo la prueba. En entornos de baja prevalencia, el VPP disminuye y aumenta el valor predictivo negativo (VPN) por lo que los resultados positivos no permiten confirmar la enfermedad y deben ser interpretados con cautela, valorando cuidadosamente la clínica y la epidemiología e incluso repetir la prueba para confirmar el resultado (tabla 5).

Pruebas virológicas

Detección del ARN viral del SARS-CoV-2 mediante técnicas de la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR)

Es la prueba de elección para realizar el diagnóstico microbiológico de COVID-19 en la fase temprana^{22,23}. En los casos leve-moderados no se detecta virus viable en exudados nasofaríngeo (NF) u OR, después de los primeros nueve días y la RT-PCR se negativiza entre la segunda y tercera semanas⁶. No obstante, un 20 a 25% de los infectados prolonga la eliminación de material genético y el resultado positivo de la RT-PCR más de un mes^{6,24}. Esta positividad alargada no se ha asociado con un empeoramiento clínico, ni con mayor riesgo de contagio de los contactos^{24,25}, relacionándose el resultado con la presencia de material no infectivo. Al respecto, los valores del umbral de ciclo (Ct) de la RT-PCR superiores a 30 se correlacionan con menor carga viral en la muestra y menor capacidad infectiva²⁶. Existe un vínculo positivo entre los valores del Ct más bajos (< 25) y un cultivo viral positivo e infección activa²⁶.

Un resultado positivo es indicativo de infección activa, en casos sintomáticos o en asintomáticos con antecedente reciente (dos a tres semanas previas) de un contacto epidemiológico con un caso confirmado^{22,23}. Un resultado negativo no descarta la infección si la sospecha clínico-epidemiológica es alta y obliga a repetir la RT-PCR dos o tres días después^{22,23}.

Detección de antígenos virales mediante test antigénico

Se detecta de forma directa las proteínas N y las subunidades de la proteína espiga (S) del SARS-CoV-2, mediante la técnica de inmunocromatografía de difusión («lateral-flow») en exudado NF, con menor sensibilidad que la RT-PCR (tabla 4). El resultado se obtiene en 15 a 20 minutos, en el punto de atención sanitaria y mediante un procedimiento sencillo, rápido y a coste reducido²⁷⁻²⁹.

Son más rentables en situaciones con alta carga viral (Ct < 25) en presintomáticos y en los primeros cinco días de síntomas²⁸⁻³⁰ y pierden utilidad en casos con Ct > 30 y clínica superior a siete días²⁹. Existe menos experiencia de uso en pacientes asintomáticos. Por su relación directa con la carga viral, el rendimiento parece ser elevado en asintomáticos con alta concentración del virus en el tracto respiratorio, así como en la primera semana tras un contacto epidemiológico confirmado^{28,29}.

Podría ser la primera prueba para realizar en los primeros cinco días de síntomas²⁷. Un resultado positivo confirmaría la infección aguda por SARS-CoV-2, sin necesidad de confirmación por RT-PCR, incluso en asintomáticos, en entornos con probabilidad preprueba $\geq$ 10%^{27,28}. En cambio, un resultado negativo necesitaría repetir la prueba antigénica (dos días después) o confirmarlo con RT-PCR²⁷⁻²⁹. En entornos de baja prevalencia podrían identificar rápidamente los casos altamente infecciosos. También podría usarse para descartar enfermedad asintomática en los contactos estrechos de un paciente confirmado, tres a siete días después de la exposición donde un resultado negativo, descartaría razonablemente la infección^{28,29}. Si han pasado más de siete días desde la exposición, se recomienda realizar la RT-PCR.

Tabla 4 Características de las pruebas microbiológicas usadas en la infección por SARS-CoV-2

Prueba	Tipo de muestra toma	Características	POC (tiempo de respuesta)	Comentarios
RT-PCR ^{22,23}	Tracto respiratorio superior: NF u OF, nasales, saliva. Inferior: esputo, aspirado endotraqueal, lavado broncoalveolar o broncoaspirado	NF/OF: S: 87,8% (IC: 81,5% - 92,2%) E: 87,7 - 100% Falsos negativos: 2 -29% Saliva escupida (auto-toma): ^a (carga viral baja): 5% ^a (cargas virales intermedias o altas: 97 - 100% E: 99 - 100%	No (2 - 6 h)	Prueba de referencia para la detección de infección aguda por SARS-CoV-2 Interpretar en función de factores clínicos y epidemiológicos Exudado preferiblemente NF y OF o solo exudado NF No discrimina contagiosidad con precisión S varía con el tiempo desde el inicio de los síntomas: máxima en 3 primeros días Máxima rentabilidad diagnóstica: 2 días antes hasta 7 días después de inicio de los síntomas y en entre 3 y 10 días tras la exposición a un caso confirmado en asintomáticos 25 - 30% de RT-PCR [+] prolongada (> un mes) o repositivización Falsos negativos: toma inadecuada, pobre eliminación del virus o retraso en transporte y/o procesamiento de la muestra
Test antígenicos rápidos de última generación ²⁹	Exudado NF Saliva	^a (sintomáticos) ≤ 5 días ≈ 93 -98% ^a (asintomáticos): 45 - 94% E: ≥ 99% Prevalencia 10 -30%: VPN (≤ 5 días) 97,2 - 99,3%, y VPP: 94,5 - 98,5%	Sí (15 min)	Validar previamente en el entorno, población (sintomática o asintomática) y las condiciones clínicas dónde se utilizará Solo debe usarse si la S ≥ 80% y E ≥ 97% (criterios de la OMS) Alta correlación (≈100%) con RT-PCR entre 2 días antes y 5 días después de inicio de los síntomas Los falsos negativos se producen principalmente en pacientes que llevan más de 5 días de síntomas Máxima rentabilidad en contactos asintomáticos entre el 3° y 7° días tras la exposición a un caso confirmado.
Pruebas serológicas de alto rendimiento (ELISA, CLIA) ^{22,23,32}	Venopunción	^a (IgG/IgM): 30% (1ª sem), 72% (2ª sem), 91,4% (3ª sem), 96% (3ª - 5ª sem) E: 98%	No (2 - 6 h)	Más útiles para propósitos epidemiológicos que para diagnóstico de infección COVID-19 La respuesta de Ac se suele producir entre 10 y 20 días después del inicio de la infección, coincidiendo con la disminución de la carga viral IgM e IgG aparecen entre 6 y 15 días después del inicio de la enfermedad y el tiempo de seroconversión es muy similar La concentración de IgG permanecerá alta durante largo tiempo La IgM disminuirá progresivamente a lo largo de los meses Seroconversión: Ab: 40 - 50% (1ª sem), ≈100% (2ª sem) IgG: 3,6 - 50% (1ª sem), 57 - 77% (2ª sem), 93 -100% (3ª sem) IgM: 11 - 60% (1ª sem), 54 - 87% (2ª sem), 74 -96% (3ª sem) La seroconversión es más tardía en casos leves La detección de IgG, indica infección resuelta y muy baja o nula probabilidad de transmisión La insuficiente sensibilidad de las pruebas rápidas, impiden su uso para el diagnóstico clínico
Pruebas serológicas ^{22,23,33} («lateral-flow»)	Punción digital	^a 70 - 85% E: > 95% El método CLIA es el más sensible	Sí (15 - 20 min)	

Ab: anticuerpos totales; CLIA: inmunoensayo de quimioluminiscencia; E: especificidad; ELISA: enzoinmunoanálisis; IgG/IgM: inmunoglobulina G/inmunoglobulina M; NF: exudado nasofaríngeo; OF: exudado orofaríngeo; RT-PCR: detección del ARN viral del SARS-CoV-2 mediante técnicas de la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa; S: sensibilidad; VPN: valor predictivo de un resultado negativo, VPP: valor predictivo de un resultado positivo.

^aSensibilidad comparada con un resultado RT-PCR positivo.

Tabla 5 Interpretación del resultado de RT-PCR y pruebas serológicas realizadas conjuntamente en pacientes sintomáticos²⁷

Situación clínica		RT-PCR	AgTDR	IgM	IgG	Actuaciones
Período presintomático		+	±	-	-	<i>Aislamiento preventivo</i> <i>Búsqueda de contactos desde 2 días antes del diagnóstico</i>
Infección activa	Inicial (1 - 7 días)	+	+	±	-	<i>No aislamiento ni búsqueda de contactos</i>
	Temprana (7-14 días)	+	-	+	±	
	Temprana, falso [-] PCR	-	+	+	±	
	Convalecencia (> 14 d)	±	-	++	++	
	Tardía (> 1 mes)	±	-	±	++	
Infección pasada (> 2 meses)		-	-	±	++	

AgTDR: detección de antígenos virales mediante test antigénico; IgG: inmunoglobulina G; IgM: inmunoglobulina M; RT-PCR: detección del ARN viral del SARS-CoV-2 mediante técnicas de la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa.

Técnicas de detección de anticuerpos

Las pruebas serológicas detectan la presencia de anticuerpos (Ac) frente a la proteína N, subunidades de la proteína S o el dominio de unión al receptor (RDB-S) del SARS-CoV-2. La detección se realiza con pruebas cuantitativas automatizadas de laboratorio que utilizan técnicas de enzoinmunoanálisis (ELISA) o de quimioluminiscencia (CLIA) o cualitativas, de ensayos de flujo lateral inmunocromatográfico^{22,23}. Las pruebas detectan anticuerpos totales (Ab), inmunoglobulina M (IgM) e inmunoglobulina G (IgG) por separado, por término medio a los 11, 12 y 14 días de síntomas³¹. La sensibilidad es muy baja en la primera semana, moderada en la segunda y buena entre la tercera y quinta después del inicio de los síntomas³². La detección de IgG en personas que hayan presentado síntomas sospechosos confirma la infección en fase de recuperación o resuelta³³. Por este motivo, no están indicadas para diagnosticar la enfermedad aguda.

Algunos estudios confirman la persistencia de la seropositividad de IgG con actividad neutralizante, en la mayoría de los infectados y de otros componentes de la memoria inmunológica del SARS-CoV-2, al menos seis meses después de la infección^{36,37}.

Pruebas de imagen

Los hallazgos radiológicos de la COVID-19 no son específicos para la infección por SARS-CoV-2³⁵ (tabla 6). La radiografía del tórax (RT) es la prueba inicial del estudio en los casos de COVID-19 con sospecha clínica de neumonía. La tomografía computarizada (TC) podría ser más útil en pacientes con enfermedades pulmonares preexistentes³⁶.

Pulsioximetría

La saturación de oxígeno (SatO2) es un factor predictivo de mortalidad o de ingreso en la UCI. En la COVID-19, la saturación de oxígeno puede descender y precipitar una insuficiencia respiratoria aguda, sin la presencia de síntomas evidentes de dificultad respiratoria^{4,20}. La automonitorización domiciliar de la SatO2 permite detectar situaciones de hipoxia que no se traducen en signos y síntomas de compromiso respiratorio³⁸. Se recomienda en pacientes con

Tabla 6 Imágenes sugestivas de neumonía por COVID-19^{20,35-37}

RT y TC:	Ecografía pulmonar ^a :
• Opacidad en vidrio esmerilado (72 - 81,5%)	Líneas B (97%)
• Afectación bilateral (70 - 80%)	Alteraciones de la línea pleural (70%)
• Distribución periférica (58 - 72%)	Engrosamiento pleural
• Afectación de campos pulmonares inferiores (55%)	Derrame pleural
• Afectación multilobar (73 - 78%)	Consolidación
• Engrosamiento septal interlobular o pleural (22 - 47%)	Broncograma aéreo
• Consolidación alveolar (23 - 45%)	
• Broncograma aéreo (33 - 51%)	

RT: radiografía de tórax; TC: tomografía axial computarizada de tórax.

^a La ecografía es incapaz de discernir la cronicidad de las lesiones.

Fuente: Elaboración propia.

infección inicialmente leve o moderada que presentan problemas respiratorios previos. Cualquier valor menor de 90% a cualquier edad o menor de 92% en personas menores de 55 años debe valorarse clínicamente³⁸.

La prueba de desaturación de oxígeno en esfuerzo se recomienda ante valores en reposo repetidos < 94%, mediante la prueba de sentado y de pie de un minuto (levantarse desde la posición sentada, tantas veces como pueda en un minuto) y la de 40 pasos (caminar 40 pasos sobre una superficie plana). El resultado es positivo con un descenso de la SatO2 basal antes de las pruebas ≥ 5 o un valor inferior a 90%⁴.

Tratamiento

En la actualidad, no existe un tratamiento específico para SARS-CoV-2 con suficiente evidencia científica.

Tabla 7 Manejo terapéutico de los pacientes con COVID-19^{4,20,39}

Gravedad	Descripción	Ámbito	Tratamiento
Enfermedad no complicada	Síntomas locales en vías respiratorias altas y/o bajas sin signos de gravedad	Ambulatorio, domiciliario	Vigilancia activa periódica para pacientes alto riesgo de progresión a gravedad ^a (telefónica)
Neumonía leve	Sin signos de gravedad (CURB65 $\leq$ 2), SatO ₂ > 90%.		Auto-vigilancia de síntomas de riesgo (disnea, saturación = 2) Valorar tromprofilaxis si existe un riesgo trombótico alto Valorar antibioterapia solo si existe elevada sospecha de coinfección
Neumonía grave	SatO ₂ < 90% o FR de $\geq$ 30 rpm u otros signos de gravedad Dificultad respiratoria grave	Ingreso hospitalario	Oxigenoterapia con mascarilla o VM (no invasiva/invasiva), ECMO en SDRA Profílatx tromboembólica Considerar antibioterapia: si coinfección o sobreinfección bacteriana basado en resultados de estudios microbiológico
Distrés respiratorio SDRA	Infiltrados radiográficos bilaterales + déficit de oxigenación		Remdesivir (IV), 5 días: si SatO ₂ basal $\leq$ 94% Dexametasona 6 mg, 7 - 10 días: si VM o ECMO, Ventilación mecánica o ECMO o necesidad de oxigenoterapia para mantener una saturación > 94%
Sepsis	Disfunción orgánica, con un cambio agudo en la escala SOFA $\geq$ 2 puntos		Ensayos clínicos (EC) con fármacos con potencial antiviral
Shock séptico	Fallo multiorgánico	Ingreso UCI	Mantener remdesivir (prolongar 10 días) y dexametasona Ensayos clínicos con fármacos de acción inmunomoduladora

ECMO: oxigenador de membrana extracorpórea; FR: frecuencia respiratoria; CURB65: Confusion, Urea >20 mg/dL, Frecuencia resp. $\geq$ 30 rpm, TA sistólica $\leq$ 90 o diastólica $\leq$ 60 mmHg y Edad $\geq$ 65 años; SatO₂: saturación de oxígeno; SDRA: síndrome de dificultad respiratoria aguda; SOFA: Sepsis related Organ Failure Assessment; UCI: unidad de cuidados intensivos; VM: ventilación mecánica.

^a Factores de riesgo de enfermedad grave o letal: edad > 65 años; enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), cardiopatías graves (insuficiencia cardíaca, cardiopatía isquémica, miocardiopatías), diabetes mellitus (DM) tipo 2, cáncer (sometidos a tratamiento activo), inmunosupresión (postrasplante de órganos sólidos y la asociada a trasplante de médula ósea, deficiencias inmunitarias, VIH, uso de corticoides), insuficiencia renal crónica (FG < 60 mL/min), obesidad (IMC $\geq$ de 30 kg/m²), embarazo, enfermedad de células falciformes.

El manejo depende, principalmente, de la gravedad de la enfermedad y de la fase evolutiva de la infección³⁹ (tabla 7). La mayoría de los casos de COVID-19 son cuadros asintomáticos o leve-moderados, se resuelven espontáneamente, con tratamiento sintomático. Estos requieren un seguimiento estrecho hasta su completa recuperación para diagnosticar precozmente el deterioro clínico que puede aparecer a partir del séptimo al noveno día (tabla 7). El tratamiento específico de la infección se reserva para los cuadros graves y críticos. La COVID-19 grave es una enfermedad bifásica, con una etapa inicial de replicación viral, seguida de una cascada de eventos inflamatorios^{40,41}. En función de la fase de evolución de la infección grave, se empleará la terapia antiviral (en la primera y segunda semana después del inicio de los síntomas) o inmunomoduladora (a partir de la segunda semana)⁴¹.

Tratamiento antiviral

Remdesivir es el único antiviral autorizado para el tratamiento del SARS-CoV-2. Inhibe la ARN polimerasa del

SARS-CoV-2, bloqueando la replicación viral. Se administra por vía intravenosa, durante cinco días, tras una dosis de carga inicial. Produce efectos secundarios como elevación de transaminasas, hipotensión, náuseas, vómitos, sudoración y reacciones de hipersensibilidad al fármaco⁴¹.

Está autorizado para el tratamiento de la COVID-19 en mayores de 12 años y 40 kg, con neumonía que requieran oxígeno suplementario. No se recomienda en el embarazo y puede administrarse junto con corticoides en pacientes graves o críticos⁴¹.

Frente al placebo, reduce la necesidad de medidas de soporte, incluida la ventilación mecánica, y del tiempo hasta la mejoría clínica, en pacientes con enfermedad leve, moderada o grave que necesitan ayuda de oxígeno. No se ha demostrado beneficio en personas con enfermedad más grave o crítica⁴¹. Los datos del estudio Solidarity (Organización Mundial de la Salud [OMS]) determinan que el efecto es muy escaso o nulo en relación con la mortalidad a los 28 días y en la evolución de los pacientes hospitalizados⁴².

Tratamiento inmunomodulador

Los corticoesteroides sistémicos reducen la mortalidad a los 28 días en pacientes con enfermedades graves y críticas (número necesario para tratar [NNT]:14), con un nivel de evidencia de calidad moderada⁴³. En la actualidad, estos fármacos (dosis bajas de dexametasona o hidrocortisona intravenosa u oral) se recomiendan, durante siete a 10 días, en casos graves o críticos que requieren oxigenoterapia y/o ventilación mecánica⁴³.

Actualmente, hay otros tratamientos inmunomodulares en investigación (inhibidores de la interleucina-6 [IL-6], interleucina-1 [IL-1] o de las kinasas).

Tratamiento de las coinfecciones bacterianas

Las coinfecciones y sobreinfecciones son poco frecuentes en la COVID-19 (10%)^{20,44}. El riesgo es mayor en casos graves y críticos. La antibioterapia solo se recomienda si existe elevada sospecha de sobreinfección, atendiendo a criterios clínicos, pruebas de imagen y/o valores indirectos como los biomarcadores inflamatorios (proteína c reactiva y procalcitonina)⁴⁴. También, debería usarse en casos con compromiso respiratorio grave y/o enfermedad crítica⁴⁴. El cuadro clínico, en la mayoría de las veces, es una neumonía, la etiología es la típica de pacientes no-COVID de similar edad y perfil de morbilidad (*neumococo*, *Haemophilus influenzae* y *Klebsiella pneumoniae*). El tratamiento debe seguir las recomendaciones de las guías locales y/o nacionales^{20,44}.

Tromboprofilaxis

La incidencia de complicaciones tromboticas como trombosis venosa profunda o embolismo pulmonar, en pacientes con COVID-19, es elevada^{20,45}. El riesgo es mayor en los casos graves⁴⁵. Por este motivo, en la actualidad, se recomienda la profilaxis farmacológica de la enfermedad tromboembólica venosa (ETE), en todos los pacientes hospitalizados con COVID-19, salvo contraindicaciones. Se utiliza, habitualmente, heparina de bajo peso molecular (HBPM) a dosis profilácticas durante el ingreso y se mantienen siete a 10 días después del alta⁴⁶.

En los casos leves a moderados tratados ambulatoriamente, se aconseja realizar una evaluación individualizada del riesgo trombotico de la ETE, mediante anamnesis y con escalas de valoración de riesgo trombotico (Padua, IMPROVE) y hemorrágico (IMPROVE)⁴⁶. En los pacientes con este riesgo elevado se realizará tromboprofilaxis con HBPM a dosis profiláctica, durante dos semanas. El embarazo y el puerperio suponen situaciones de riesgo alto de ETE⁴⁶. En estas circunstancias, se administrará HBPM a dosis profiláctica durante las dos semanas y hasta siete días tras la resolución de la COVID-19 e inicio de la movilización, en casos de inmovilización prolongada⁴⁶.

Seguimiento

En los casos leves-moderados y graves tras el alta hospitalaria, debe realizarse una monitorización de la situación

Tabla 8 Criterios de derivación de los infectados COVID-19 desde atención primaria a la urgencia hospitalaria

Al menos uno de los siguientes

- Frecuencia respiratoria > 30 rpm
- Frecuencia cardiaca > 125 lpm
- Saturación basal O₂ (SatO₂)^a:
 - SatO₂ < 90% en cualquier edad, SatO₂ < 92% en < 55 años
 - Prueba de desaturación O₂ de esfuerzo^b positiva: descenso de la SatO₂ ≥ 5 unidades, respecto a la prueba previa o un valor inferior a 90%.
- Disnea intensa (mínimos esfuerzos o reposo)
- Signos de dificultad respiratoria grave (cianosis, uso de musculatura accesoria, incapacidad para decir frases completas)
- Hemoptisis
- Hipotensión (TAS < 90 mmHg o TAD < 60 mmHg)
- Alteración del estado de alerta: letargia, desorientación y/o confusión aguda
- Incapacidad para la ingesta oral por vómitos incoercibles o número importante de deposiciones (> 10 en un día o entre 5 - 10 en 3 días consecutivos) que hagan prever deshidratación o alteraciones hidroelectrolíticas
- Criterios radiológicos de neumonía moderada-grave^c: patrón intersticial bilateral compatible con COVID-19, consolidaciones multilobares o derrame pleural

TAD: tensión arterial diastólica; TAS: tensión arterial sistólica; SatO₂: saturación de oxígeno.

^a Valoración cuantitativa de la SatO₂ mediante un oxímetro de pulso o pulsioxímetro. Para tomar una decisión debe asegurarse una correcta realización de la prueba³.

^b Prueba de desaturación de oxígeno de esfuerzo (bajo la supervisión de un profesional). Las más comunes son la prueba de sentado y de pie de 1 minuto (levantarse desde la posición sentada, tantas veces como pueda en un minuto) y la prueba de 40 pasos (caminar 40 pasos en una superficie plana)³⁻⁶. Se recomienda realizar en pacientes con saturaciones en reposo repetidos < 94%³.

^c La necesidad de ampliar la valoración del paciente con infección por COVID-19 confirmada mediante RT, en ausencia de circuitos radiológicos de COVID periféricos establecidos, podría ser un motivo de remisión a la urgencia hospitalaria.

clínica durante un tiempo mínimo de dos semanas⁴⁷. El objetivo es detectar el deterioro temprano de la fase aguda que recomiende su remisión a la urgencia hospitalaria (tabla 8) o la persistencia de los síntomas (COVID-19 postagudo) o secuelas tras la mejoría clínica. Después de la fase aguda, debe realizarse una valoración integral inicial (estado físico, nutricional, emocional, sueño, calidad de vida y fragilidad)^{47,48}. En función de los hallazgos, se debe realizar un plan de seguimiento individualizado.

En los casos *que no requieran ingreso hospitalario*, en la fase aguda se recomienda un seguimiento no presencial (telefónico), con control de signos y síntomas agudos, utilizando procedimientos o cuestionarios de verificación protocolizados⁴⁷. Para controlar la disnea, se recomienda la monitorización domiciliar de la SatO₂ (tabla 9). El seguimiento se prolongará hasta el control y/o resolución de los síntomas, normalmente a 10 días desde el inicio.

Tabla 9 Indicación de pruebas complementarias durante el seguimiento de infectados por COVID-19^{47,48}

Prueba	Recomendación
Radiología de tórax de control	No realizar de forma rutinaria. Individualizar en función de la evolución clínica Casos leves con buena evolución clínica no es necesario ningún estudio de imagen de control Casos con neumonía grave que han necesitado hospitalización ($\pm$ ingreso UCI o $\pm$ necesidad de ventilación): - Control radiológico en el momento del alta, como referencia para controles posteriores - Control radiológico a las 12 semanas después del alta hospitalaria si los hallazgos radiológicos no estaban resueltos al alta Realizar Rx tórax siempre que exista: - empeoramiento clínico o síntomas nuevos, persistentes, o progresivos - limitación de la función pulmonar, 12 semanas después de la resolución de la infección aguda
Espirometría	Si existen síntomas respiratorios persistentes, deterioro fisiológico o Rx tórax que permanezca anormal (fibrosis u otras lesiones radiológicas), 12 semanas después del alta hospitalaria
TAC	En pacientes con necesidad de oxigenoterapia domiciliaria o de control de la disnea
Pulsioximetría (automonitorización ^a en domicilio)	Autoobservaciones por el paciente con instrucciones sobre cómo autocontrolarse
Analítica	No realizar de forma rutinaria Solicitar según hallazgos de última analítica al alta o en función de situación clínica y/o comorbilidades Pruebas más frecuentes: función hepática, renal e iones, coagulación, dímero-D, CPK-MB
Otras pruebas necesarias	Para control de comorbilidades, priorizando aquellas que se hayan descompensado o supongan más riesgo en la situación del paciente

CPK-MB: creatina-quinasa MB; Rx: rayos x; TAC: tomografía axial computarizada.

^a Técnica de medición adecuada: en reposo, sin esmalte de uñas, con la extremidad caliente, en 2°, 3° o 4° dedo de la mano, aceptando solo las medidas con una buena señal de pulso y eligiendo el valor que se repita más frecuentemente durante 30 - 60 segundos. Cualquiera con menos de 90% a cualquier edad o menor de 92% en personas menores de 55 años, aunque no tenga síntomas de compromiso respiratorio, implica la necesidad de valoración clínica directa.

Los pacientes hospitalizados que no han requerido ingreso en UCI ni ventilación mecánica pueden seguirse desde atención primaria (AP). En estos casos, se realizará un control periódico de la evolución de los síntomas residuales y de la aparición de otros problemas concurrentes^{47,48}. El seguimiento se prolonga un mínimo de dos a seis semanas tras el alta hospitalaria. La necesidad de solicitar pruebas complementarias va a depender de la evolución de los síntomas (tabla 9).

Los pacientes con cuadros críticos tras el alta hospitalaria pueden tener necesidades de salud inmediatas y a más largo plazo, como las físicas (rehabilitación pulmonar y cardíaca, heridas de traqueostomía, úlceras por presión, disfagia, fatiga, neuropatía, debilidad muscular y trastornos respiratorios crónicos), psicológicas (ansiedad, depresión y trastorno de estrés postraumático), neuropsicológicas (delirio y deterioro cognitivo) y sociales. El seguimiento se realizaría en unidades clínicas o en consultas monográficas hospitalarias multidisciplinares coordinadas con AP^{47,48}.

COVID-19 postagudo

La mayoría de los casos de COVID-19 no críticos, se recuperan en dos a cuatro semanas, pero algunos pueden presentar síntomas durante meses. En la actualidad, se emplea el término de «COVID-19 postagudo», para definir la prolongación de los síntomas más allá de las tres semanas desde el inicio de los primeros y COVID-19 crónico como el que se extiende más allá de las 12 semanas⁴⁹. Casi el 90% de los pacientes hospitalizados que se recuperaron

de COVID-19 informaron la persistencia de, al menos un síntoma, dos meses después del alta⁵⁰. El 35% de los adultos con enfermedad leve no recuperan su estado de salud habitual a las dos o tres semanas^{51,52}.

Los síntomas prolongados varían ampliamente. Generalmente, son de la fase aguda como tos, febrícula, dificultad respiratoria y astenia. También, se describen artromialgias, debilidad muscular, dolor torácico, cefalea, erupciones cutáneas o el control deficiente de la diabetes.

La mayoría de estos pacientes se recuperan de forma espontánea, con medidas conservadoras (apoyo holístico, descanso, tratamiento sintomático y aumento gradual de la actividad), sin necesidad de realizar pruebas complementarias adicionales. A pesar del curso benigno, los síntomas se pueden prolongan en exceso en el tiempo y, en ocasiones, enmascarar las complicaciones graves en curso o las comorbilidades^{49,52}.

Secuelas del COVID-19

La comprensión de las secuelas tardías de la infección por SARS-CoV-2 todavía es limitada²¹. Se han descrito aquellas que involucran manifestaciones cardiovasculares (insuficiencia cardíaca y aumento de la frecuencia cardíaca en reposo), pulmonares (fibrosis y deterioro de la función pulmonar), neurológicas (neuropatías y deterioro cognitivo a largo plazo), artromialgias prolongadas y psicológicas^{4,20,21}. Podrían atribuirse a una respuesta inflamatoria o viral del huésped tardía (cuatro semanas después de la infección inicial) que continúan por una duración aún no caracterizada.

A veces, no es fácil diferenciar las secuelas inflamatorias de los síntomas de curación tardía (COVID-19 postagudo). En AP, las indicaciones para la realización de pruebas y la posible evaluación en la consulta especializada en COVID-19 incluyen los síntomas persistentes (dos meses en casos leves-moderados y tres en casos graves), progresivos o de nueva aparición^{20,48}.

Financiación

Para la elaboración de este artículo no se ha contado con ningún tipo de financiación de agencias del sector público, privado ni de entidades sin ánimo de lucro.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. RENAVE. Informe n° 65. Situación de COVID-19 en España a 10 de febrero de 2021. [Consultado 15 Feb 2021]; Disponible en: <https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/INFOR..MES/Informes%20COVID-19/INFOR..MES%20COVID-19%202021/Informe%20COVID-19.%20N%C2%BA%2065.10%20de%20febrero%20de%202021.pdf>.
2. Equipo COVID-19. RENAVE. CNE. CNM (ISCIII). Informe n° 33. Análisis de los casos de COVID-19 notificados a la RENAVE hasta el 10 de mayo en España a 29 de mayo de 2020. 2020, <https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/INFORMES/Informes%20COVID-19/Informe%20n%C2%BA%2033.%20An%C3%A1lisis%20de%20los%20casos%20de%20COVID-19%20hasta%20el%2010%20de%20mayo%20en%20Espa%C3%B1a%20a%2029%20de%20mayo%20de%202020.pdf>.
3. Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias. Información científico-técnica. Enfermedad por coronavirus, COVID 19. 2020, <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/ITCoronavirus.pdf>.
4. Kamps BS, Hoffmann C. COVID Reference. Hamburgo: Steinhäuser Verlag; 2020, 1-486, <https://amedeo.com/CovidReference05.pdf>.
5. Meyerowitz EA, Richterman A, Gandhi RT, Sax PE. Transmission of SARS-CoV-2: A review of viral host, and environmental factors. *Ann Intern Med*. 2020;17:M20–5008.
6. Cevik M, Tate M, Lloyd O, Maraolo AE, Schafers J, Ho A. SARS-CoV-2, SARS-CoV, and MERS-CoV viral load dynamics, duration of viral shedding, and infectiousness: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Microbe*. 2020, [http://dx.doi.org/10.1016/S2666-5247\(20\)30172-5](http://dx.doi.org/10.1016/S2666-5247(20)30172-5).
7. Fu L, Wang B, Yuan T, Chen X, Ao Y, Fitzpatrick T, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: A systematic review and meta-analysis. *J Infect*. 2020;80:656–65, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.041>.
8. Stokes EK, Zambrano LD, Anderson KN, Marder E, Raz KM, Felix SEB, et al. Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance - United States, January 22–May 30, 2020. *Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69:759–65.
9. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol*. 2020;77:683–90, <http://dx.doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.1127>.
10. Chang W-T, Toh HS, Liao C-T, Yu W-L. Cardiac Involvement of COVID-19: A comprehensive review. *Am J Med Sci*. 2020, <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjms.2020.10.002>.
11. Chen L, Deng C, Chen X, Zhang X, Chen B, Yu H, et al. Ocular manifestations and clinical characteristics of 535 cases of COVID-19 in Wuhan, China: a cross-sectional study. *Acta Ophthalmol*. 2020;98:e951–9, <https://doi.org/10.1111/aos.14472>.
12. Galván-Casas C, Català A, Carretero-Hernández G, Rodríguez-Jiménez P, Fernández-Nieto D, Rodríguez-Villa A, 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;183:71–7, <http://dx.doi.org/10.1111/bjd.19163>.
13. Mehta NS, Mytton OT, Mullins EWS, Fowler TA, Falconer CL, Murphy OB, et al. SARS-CoV-2 (COVID-19): What do we know about children? A systematic review. *Clin Infect Dis*. 2020;71:2469–79, <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa556>.
14. Noor FM, Islam MM. Prevalence and associated risk factors of mortality among COVID-19 patients: a meta-analysis. *J Community Health*. 2020;45:1270–82, <http://dx.doi.org/10.1007/s10900-020-00920-x>.
15. Zambrano LD, Ellington S, Strid P, Galang RR, Oduyebo T, Tong VT, et al. Update: Characteristics of symptomatic women of reproductive age with laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection by pregnancy status — United States, January 22–October 3, 2020. *Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69:1641–7.
16. Annweiler C, Sacco G, Salles N, Aquino JP, Gautier J, Berrut G, et al. National French survey of COVID-19 symptoms in people aged 70 and over. *Clin Infect Dis*. 2020;ciaa792, <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa792>.
17. Struyf T, Deeks JJ, Dinnes J, Takwoingi Y, Davenport C, Lee-Flang MM, et al. Signs and symptoms to determine if a patient presenting in primary care or hospital outpatient settings has COVID-19 disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;7, <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD013665>.
18. Berenguer J, Ryan P, Rodríguez-Baño J, Jarrín I, Carratalà J, Pachón J, et al. Characteristics and predictors of death among 4035 consecutively hospitalized patients with COVID-19 in Spain. *Clin Microbiol Infect*. 2020;26:1525–36, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2020.07.024>.
19. Liao D, Zhou F, Luo L, Xu M, Wang H, Xia J, et al. Haematological characteristics and risk factors in the classification and prognosis evaluation of COVID-19: a retrospective cohort study. *Lancet Haematol*. 2020;7:e671–8, [http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3026\(20\)30217-9](http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3026(20)30217-9).
20. Beeching NJ, Fletcher TE, Fowler T. BMJ Best Practice. Enfermedad de coronavirus 2019 (COVID-19). <https://bestpractice.bmj.com/topics/es-es/3000168/diagnosis-approach>.
21. Datta SD, Talwar A, Lee JT. A proposed framework and timeline of the spectrum of disease due to SARS-CoV-2 Infection: illness beyond acute infection and public health implications. *JAMA*. 2020;324:2251–2, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.22717>.
22. Centers for Disease Control and Prevention. Interim guidelines for collecting, handling, and testing clinical specimens from persons for coronavirus disease 2019 (COVID-19). <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-nCoV/lab/guidelines-clinical-specimens.html>.
23. World Health Organization. Diagnostic testing for SARS-CoV-2: interim guidance. Ginebra: WHO; 2020, <https://www.who.int/publications/i/item/diagnostic-testing-for-sars-cov-2>.
24. Sun J, Xiao J, Sun R, Tang X, Liang C, Lin H, et al. Prolonged persistence of SARS-CoV-2 RNA in body fluids. *Emerg Infect Dis*. 2020;26:1834–8.

25. KCDC. Findings from investigation and analysis of re-positive cases. Update2020-05-21. 2020, https://www.cdc.go.kr/board/board.es?mid=a30402000000&bid=0030&act=view&list_no=367267&nPage=2.
26. Rao SN, Manissero D, Steele VR, Pareja J. A systematic review of the clinical utility of cycle threshold values in the context of COVID-19. *Infect Dis Ther*. 2020;9:573–86.
27. Ministerio Sanidad. Estrategia de detección precoz, vigilancia y control de COVID-19. Versión 12.11.2020. 2020, https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/COVID19_Estrategia_vigilancia_y_control_e_indicadores.pdf.
28. European Centre for Disease Prevention and Control. Options for the use of rapid antigen tests for COVID-19 in the EU/EEA and the UK. Stockholm: ECDC; 2020, <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Options-use-of-rapid-antigen-tests-for-COVID19-11-2020.pdf>.
29. World Health Organization (WHO). Antigen-detection in the diagnosis of SARS-CoV-2 infection using rapid immunoassays. Geneva: WHO; 2020, <https://www.who.int/publications/i/item/antigen-detection-in-the-diagnosis-of-sars-cov-2-infection-using-rapid-immunoassays>.
30. Merino P, Guinea J, Muñoz I, González P, Galán JC, Antona N, Spanish Panbio™ COVID-19 validation group ‡. Multicenter evaluation of the Panbio™ COVID-19 Rapid Antigen-Detection Test for the diagnosis of SARS-CoV-2 infection. *medRxiv*. 2020, <http://dx.doi.org/10.1101/2020.11.18.20230375>.
31. Lou B, Li T-D, Zheng S-F, Su Y-Y, Li Z-Y, Liu W, et al. Serology characteristics of SARS-CoV-2 infection since exposure and post symptom onset. *Eur Respir J*. 2020;56:2000763, <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.00763-2020>.
32. Health Information and Quality Authority (HIQA). Evidence summary of immunity response following infection with COVID-19. 2020, https://www.hiqa.ie/sites/default/files/2020-05/Evidence-Summary_RQ9-Immunity_0.pdf.
33. Deeks JJ, Dinnes J, Takwoingi Y, Davenport C, Spijker R, Taylor-Phillips S, et al. Antibody tests for identification of current and past infection with SARS-CoV-2. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;6:CD013652, <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD013652>.
34. Health Information and Quality Authority (HIQA). Duration of immunity and reinfection following SARS-CoV-2 infection. 2020, https://www.hiqa.ie/sites/default/files/2020-11/Advice_Duration-of-immunity-and-reinfection-following-SARS-CoV-2-infection.pdf.
35. Islam N, Salameh JP, Leeftang MM, Hooft L, McGrath TA, Van Der Pol CB, et al. Thoracic imaging tests for the diagnosis of COVID-19. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;9, <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD013639.pub3>.
36. Akl E, Appiah JA, Blazic I, Fatehi M, Flor N, Frija G, et al. Manual de orientación rápida para la utilización de estudios radiológicos de tórax en el diagnóstico de la COVID-19. Ginebra: OMS; 2020. p. 1–56.
37. Zarifian A, Nour MG, Rezayat AA, Oskoei RR, Abbasi B, Sadeghi R. Chest CT findings of coronavirus disease 2019 (COVID-19): A comprehensive meta-analysis of 9907 confirmed patients. *Clin Imaging*. 2020;70:101–10, <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinimag.2020.10.035>.
38. OPS/HSS/MT/COVID. Aspectos técnicos y regulatorios sobre el uso de oxímetros de pulso en el monitoreo de pacientes con COVID-19. 2020, https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/52551/OPSHSSMTCOVID-19200029_spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y.
39. Arribas JM, García-Vidal C, Paño JR, Rodríguez J, Paredes R, Estrada V, Siimonetti AF. Recomendaciones SEIMC para el manejo clínico de pacientes con COVID-19, [Internet]. Actualizado: 9 dic 2020. Madrid: SEIMC; 2020. [Consultado 5 feb 2020]. Disponible en: <https://covid19.seimc.org/index.php/recomendaciones-de-tratamiento/>.
40. Sundararaj JS, Sethuraman N, Gupta R, Thiruvoth S, Gupta M, Ryo A. Treating COVID-19: are we missing out the window of opportunity? *J Antimicrob Chemother*. 2020;dkaa442, <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkaa442>.
41. National Institute for Health and Care Excellence. COVID 19 rapid evidence summary: Remdesivir for treating hospitalised patients with suspected or confirmed COVID-19. London: NICE; 2020, <https://www.nice.org.uk/advice/es27/resources/covid-19-rapid-evidence-summary-remdesivir-for-treating-hospitalised-patients-with-suspected-or-confirmed-covid19-pdf-1158180847045>.
42. Pan H, Peto R, Henao-Restrepo AM, Preziosi MP, Sathiyamoorthy V, et al., WHO Solidarity Trial Consortium. Repurposed antiviral drugs for Covid-19 - Interim WHO solidarity trial results. *N Engl J Med*. 2020, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2023184>.
43. Sterne JAC, Murthy S, Diaz JV, Slutsky AS, Villar J, et al., WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group. Association between administration of systemic corticosteroids and mortality among critically ill patients with COVID-19: A Meta-analysis. *JAMA*. 2020;324:1330–41, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.17023>.
44. Sieswerda E, De Boer MGJ, Bonten MMJ, Boersma WG, Jonkers RE, Aleeva RM, et al. Recommendations for antibacterial therapy in adults with COVID-19 - an evidence based guideline. *Clin Microbiol Infect*. 2020;27:61–6, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2020.09.041>.
45. Lu Y-F, Pan L-Y, Zhang W-W, Cheng F, Hu S-S, Zhang X, et al. A meta-analysis of the incidence of venous thromboembolic events and impact of anticoagulation on mortality in patients with COVID-19. *Int J Infect Dis*. 2020;100:34–41, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2020.08.023>.
46. Piera-Carbonell A, Frías-Vargas M, García-Vallejo O, García-Lerín A, Cabrera-Ferriols MA, Peiró-Morant J, et al. COVID-19 y tromboprofilaxis: recomendaciones para nuestra práctica clínica en Atención Primaria. *Semergen*. 2020;46:479–86.
47. semFYC. Continuidad asistencial al alta en pacientes con diagnóstico de neumonía por SARS-CoV-2. Conciliación de la medicación. Barcelona: semFYC; 2020, <https://www.semfyec.es/wp-content/uploads/2020/04/Covid19-criterios-24-04-2020.pdf>.
48. SEDISA. Documento para la atención integral al paciente post-COVID. 2020 [consultado 15 Feb 2021]. Disponible en: <https://sedisa.net/wp-content/uploads/2020/10/DocumentoAtencionIntegralPost-Covid.pdf>.
49. Greenhalgh T, Knight M, A'Court C, Buxton M, Husain L. Management of post-acute COVID-19 in primary care. *BMJ*. 2020;370:m3026.
50. Carfi A, Bernabei R, Landi F, Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA*. 2020;324:603–5, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.12603>.
51. Tenforde MW, Kim SS, Lindsell CJ, Rose EB, Shapiro NI, Files DC, et al. Symptom duration and risk factors for delayed return to usual health among outpatients with COVID-19 in a multistate health care systems network — United States, March–June 2020. *Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69:993–8, <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6930e1>.
52. Brito-Zerón P, Conangla L, Kostov B, Moragas A, Ramos M, Sequeira E, Sisó A. Manifestaciones persistentes de la COVID-19. Guía de práctica clínica [Internet]. 1ª ed. Barcelona: Sociedad Catalana de Medicina Familiar i Comunitària (CAMFiC), 2020.p. 1-43. [Consultado 15 feb 2020]. Disponible en: <https://www.semfyec.es/formacion-y-recursos/manifestaciones-persistentes-de-la-covid-19-guia-de-practica-clinica/>