



**Programa de Doctorado en
CIENCIAS DE LA SALUD**

**FACTORES PREDICTIVOS PARA
MORTALIDAD POR COVID-19 EN
PACIENTES INGRESADOS Y PRONÓSTICO
A LARGO PLAZO EN LOS PACIENTES
RECUPERADOS**

**Tesis Doctoral presentada por
MODESTO MAMÉS MAESTRE MUÑIZ**

Director:

Dr. Alfredo José Lucendo Villarín

Codirector:

Dr. Ángel Jesús Árias Árias.

Tutor:

Ángel Asúnsolo del Barco

Alcalá de Henares. 2022/2023

Para Máximo, Modesto, Katy y Mayte.

AGRADECIMIENTOS

- En primer lugar, mi más profundo agradecimiento al director de esta tesis, el Dr. Alfredo Lucendo, admirado compañero que ha sido mi guía desde el inicio en este proyecto. Fue él quien, tras escuchar mi idea, me animó y me ofreció de forma desinteresada toda la experiencia que ha acumulado como reputado investigador y su extraordinaria capacidad de trabajo. Gracias por las horas que me has dedicado, preciosas sin duda, con todo lo que llevas adelante, por tu increíble disponibilidad, por tu tesón, por tu exquisita metodología y por tu inagotable paciencia con los revisores y con sus interminables solicitudes. Y gracias sobre todo como nuevo investigador por tu incansable dedicación a la ciencia, eres un referente y un modelo para seguir.
- Al codirector de esta tesis, el Dr. Ángel Arias, por ser el complemento perfecto en la dirección, guía y parte fundamental del proyecto. Gracias por tu genialidad en la elaboración de bases de datos, por tu maestría en el análisis estadístico, por tu meticulosidad en la revisión y por tu capacidad en hacer ameno lo que a priori parecía imposible y, sobre todo, gracias por tus antológicas tablas “1”. Has sido un extraordinario descubrimiento para mí como profesional y persona. Mi eterno agradecimiento.
- Agradezco también al Dr. Ángel Asúnsolo por prestarme a ser el tutor de esta tesis doctoral aún sin conocerme personalmente. Mi agradecimiento por su total accesibilidad, por haberme prestado ayuda y dado respuestas siempre y cada vez que lo he necesitado y por hacer de nexo perfecto de unión con la Universidad.
- Mi agradecimiento a Laura y a Basilio por las largas horas dedicadas a la recopilación de datos para el primer artículo de esta tesis. Gracias por una contribución sin duda esencial.
- Gracias a mis compañeros en el servicio de Medicina interna del hospital de Tomelloso, sobre todo a Emi, Ana, Germán, María y Bárbara quienes no dudaron en prestarse a la realización de encuestas y revisión de pacientes a pesar de encontrarnos como estábamos, en el que ha sido el periodo más difícil de nuestra carrera profesional.
- A “mi maestro”, el Dr. Carlos Holgado,” por ser la razón por la que una vez quise ser internista, por enseñarme tanto y enseñarme a serlo, por ser aún hoy el espejo el que intento reflejarme y culpable de mi afán de superación y aprendizaje.

Y por último a mi familia:

- A mis hijos, Catalina, Modesto y Máximo, por haber comprendido y normalizado el tiempo que les he restado y que me han prestado en un periodo tan esencial de sus vidas. Por su amor, su apoyo y su admiración a pesar de todos mis defectos.

- A mi compañera de la vida, mi dama libertad, mi Maytiky, elskede. Por ser mi mayor apoyo todos y cada uno de los días, la vara que no me deja caer nunca, la luz que me guía en los momentos difíciles, la cuerda que me mantiene pegado al suelo y mi hilo de cordura. Gracias por toda tu comprensión, por haber aguantado mi frustración, por haber tenido que hacer tantos ratos de padre y madre, por prestarme tú también, tanto tiempo y por tantas largas madrugadas en vela dictándote datos.
- A mis padres, mis mayores admiradores, por su amor y dedicación incondicional, por ser fuente de valores con su ejemplo y por un esfuerzo inmensurable para permitirme ser la persona que soy. Y por supuesto a mis suegros, y no sólo por haber traído al mundo a su hija, sino por arroparme y quererme como a un hijo.

*Si no puedes sobresalir con talento, triunfa
con esfuerzo (Dave Weinbaum)*

ÍNDICE

ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS.....	V-VII
ÍNDICE.....	1-8
ABREVIATURAS.....	9-14
INTRODUCCIÓN.....	15-77
1. LOS CORONAVIRUS HUMANOS.....	16
2. LA PANDEMIA POR EL NUEVO CORONAVIRUS HUMANO. 2019- nCoV.....	16
2.1. Origen y evolución temporal inicial.....	16
2.2. Impacto global de la pandemia.	19
2.2.1. Impacto sobre los servicios sanitarios.	19
2.2.2. Impacto económico y laboral.	22
2.2.3. Impacto social.....	24
3. EL SARS-Cov 2.....	25
3.1. Filogenética y metodología para su clasificación.....	25
3.2. Origen del virus.....	26
3.2.1. Reservorios animales de coronavirus e hipótesis sobre el salto a la especie humana.	26
3.2.2. Huéspedes intermedios.....	27
3.3. Estructura viral.....	28
3.3.1. Genoma viral y proteínas estructurales.....	28
3.3.2. Ultraestructura de la proteína S.....	29
3.4. Patogenia.....	29
3.4.1. Mecanismo de infección por el SARS-Cov 2.....	29
3.4.2. Dianas celulares.....	31
3.4.3. Patogenia del Síndrome respiratorio agudo severo.....	32
3.5. Respuesta inmune mediada por el SARS-Cov 2.....	33
3.5.1. Inmunidad innata.....	33
3.5.2. Inmunidad adaptativa.....	33
3.5.3. Duración de la memoria inmunológica.....	36
3.6. Mutaciones.....	36
3.6.1. Sistema de nomenclatura Pango.....	37

3.6.2. Variantes de preocupación.....	37
3.6.3. Mecanismos de mutación.....	38
4.LA COVID-19.....	38
4.1. Definición.....	38
4.2. Epidemiología.....	39
4.2.1. Estadísticas mundiales.....	39
4.2.2. Datos nacionales.....	40
4.3. Transmisión.....	41
4.3.1. Persistencia del virus en aerosoles y superficies.....	42
4.3.2. Eficacia de las medidas de prevención para frenar la transmisión.....	42
4.3.3. Periodo de incubación.....	43
4.3.4. Periodo de contagiosidad transmisibilidad.....	43
4.4. Métodos diagnósticos.....	43
4.4.1. Test de antígeno viral	44
4.4.2. Reacción en cadena de la polimerasa de ARN para SARS-Cov 2. PCR SAR-Cov 2).....	44
4.4.2.1. Aplicabilidad del umbral de ciclos para determinar contagiosidad.....	45
4.4.3. Métodos serológicos.....	46
4.5. Clasificación de la COVID-19 y sintomatología habitual.....	46
4.5.1. Importancia de la infección asintomática o presintomática.....	47
4.6. Hallazgos en las exploraciones complementarias.	48
4.6.1. Hallazgos analíticos.....	48
4.6.2. Semiología en pruebas de imagen.	50
4.6.2.1. Radiología simple.....	50
4.6.2.2. Tomografía computarizada.....	50
4.6.2.3. Ecografía	50
4.7. Afectación extrapulmonar y complicaciones agudas relacionadas.....	51
4.7.1. Afectación por órganos y sistemas.....	51
4.7.1.1. Afectación renal.....	51
4.7.1.2. Afectación cardíaca.....	52

4.7.1.3. Afectación del sistema nervioso.....	52
4.7.1.4. Afectación hepática.....	52
4.7.1.5. Afectación gastrointestinal.....	52
4.7.1.6. Afectación hematológica y enfermedad tromboembólica venosa.....	52
4.7.1.7. Otros órganos implicados.....	53
4.7.2. Fisiopatología del daño tisular.....	53
4.7.2.1. Respuesta hiperinflamatoria o tormenta de citoquinas.....	53
4.7.2.2. Hipercoagulabilidad.....	54
4.7.3. Síndrome de distrés respiratorio agudo del adulto (SDRA).....	55
4.8. Alternativas terapéuticas.....	55
4.8.1. Antivirales y anticuerpos monoclonales con actividad antiviral.....	55
4.8.1.1. Nirmatrelvir potenciado con ritonavir (Paxlovid®).....	56
4.8.1.2. Remdesivir (veklury®).....	56
4.8.1.3. Bebtelovimab.....	56
4.8.1.4. Molnupiravir (lagevrio®).....	57
4.8.2. Inmunomoduladores de la respuesta inflamatoria.....	57
4.8.2.1. Dexametasona.....	57
4.8.2.2. Inhibidores de la interleukina 6.....	57
4.8.2.3. Inhibidores de la Janus Kinasa (JAK).....	58
4.8.3. Terapia antitrombótica.....	58
4.9. Profilaxis.....	59
4.9.1. Profilaxis preexposición.....	59
4.9.2. Vacunación. Opciones disponibles.....	60
4.9.2.1. BNT 162B2- BioNTech/Pfizer. Comirnaty®.....	60
4.9.2.2. ARNm-1273- ModeRna. Spikevax®.....	60
4.9.2.3. ChAdOx1- Oxford/Astra Zeneca (Astra-Zeneca Covid 19 vaccine) Vavzevria ®.....	61
4.9.2.4. Ad26Cov2S Janssen vaccines. Jcovden®.....	61
4.9.2.5. NVX-CoV2373) Novamax. Nuvaxovid®.....	62
4.9.3. Vacunas en fase de evaluación.....	62
4.9.3.1. Curevac (CVnCov).....	62

4.9.3.2. Vacuna PHH-1V. Hipra.....	62
4.9.3.3. Vacuna Sanofi-GSK.....	63
4.9.4. Vacunación en grupos especiales.....	63
4.9.4.1. Vacunación en embarazadas.....	63
4.9.4.2. Vacunación en niños y adolescentes.....	63
4.9.5. Contagiosidad de los vacunados.....	63
4.9.6. Duración de la inmunidad.....	64
4.9.7. Refuerzos vacunales.....	64
4.9.8. Datos actuales de vacunación en España.....	65
5. PRONÓSTICO DE LA COVID-19.....	65
5.1. Pronóstico de la infección aguda.....	65
5.1.1. Magnitud del impacto en cifras, del primer periodo de la pandemia en España.....	66
5.1.2. Factores pronósticos de la infección aguda.....	67
5.1.2.1. Factores demográficos.....	67
5.1.2.2. Comorbilidades previas.....	68
5.1.2.3. Determinantes analíticos.....	69
5.1.3. Reglas de predicción clínica.....	69
5.2. Pronóstico a largo plazo.....	70
5.2.1. Síndrome de COVID-19 persistente o Long COVID.....	70
5.2.1.1. Definición, evolución del concepto.....	70
5.2.1.2. Prevalencia y características.....	71
5.2.2. Morbilidad y mortalidad relacionada a largo plazo.....	72
5.2.2.1. Mortalidad en pacientes recuperados de la infección aguda.....	72
5.2.2.2. Pronóstico funcional.....	73
5.2.2.3. Pronóstico cognitivo.....	74
HIPÓTESIS.....	77-80
OBJETIVOS.....	81-84
METODOLOGÍA Y RESULTADOS.....	85-154
1º) ESTUDIO DE COHORTES RETROSPECTIVAS PARA DETERMINAR LOS FACTORES PRONÓSTICOS AL INGRESO DE MORTALIDAD HOSPITALARIA POR COVID-19 EN PACIENTES ADMITIDOS EN UN HOSPITAL REGIONAL.....	87

"Prognostic Factors at Admission for In-Hospital Mortality from COVID-19 Infection in an Older Rural Population in Central Spain"	89
2ºA) REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LAS REGLAS DE PREDICCIÓN CLÍNICA DE MOTALIDAD POR COVID-19 SEVERO.....	101
2ºB) ESTUDIO DE EVALUACIÓN DE RIESGO DE SESGO Y APLICABILIDAD DE LAS REGLAS DE PREDICCIÓN CLINICA.....	102
"Predicting In-Hospital Mortality in Severe COVID-19: A Systematic Review and External Validation of Clinical Prediction Rules"	103
3º ESTUDIO TRANSVERSAL PARA EVALUAR EL PRONÓSTICO CLÍNICO Y FUNCIONAL A LARGO PLAZO DE PACIENTES CON ENFERMEDAD POR CORONAVIRUS UN AÑO DESPUES DE LA INFECCIÓN AGUDA.....	135
"Long-Term Outcomes of Patients with Coronavirus Disease 2019 at One Year after Hospital Discharge"	137
DISCUSIÓN.....	155-168
1. Factores de riesgo de mortalidad intrahospitalaria en pacientes con COVID-19 grave.....	156
2. Revisión de los modelos para evaluación de riesgo o reglas de predicción clínica de mortalidad intrahospitalaria por COVID-19. Evaluación de su rendimiento pronóstico y su aplicabilidad en una población diferente a la cohorte de derivación.....	159
3.Evaluación del pronóstico clínico y funcional a largo plazo de pacientes recuperados de COVID-19.....	162
RESUMEN.....	169-174
CONCLUSIONES.....	175-178
BIBLIOGRAFÍA.....	179-202
TABLAS Y FIGURAS.....	203-206
Relación de tablas incluidas en el texto.....	204
Relación de figuras incluidas en el texto.....	205
ANEXO.....	207-210

ABREVIATURAS

- μm . (micras)
- 3CLpro. (Proteasa 3CLpro)
- ABVD. (Actividades básicas de la vida diaria)
- ACE2. (Enzima convertidora de angiotensina 2)
- ACE2r. (Receptor de la enzima convertidor de angiotensina 2)
- ACVA. (Accidente cerebrovascular agudo)
- Ad. (Adenovirus)
- ADAMTS. (Desintegrina y metaloproteasa con función de tromboposdina)
- ADN. (Ácido desoxirribonucleico)
- AEMPS. (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios)
- ALT. (Alanina aminotransferasa)
- ARN. (Ácido ribonucleico)
- ARNm. (ARN mensajero)
- AST. (Aspartato aminotransferasa)
- BNP. (Péptido natriourético cerebral)
- *C-index*. (Índice de concordancia)
- C1q. (Fracción C1 del complemento)
- CART-C. (Terapias celulares)
- CCI. (Índice de comorbilidad de Charlson)
- CD. (Dominio conector)
- CDC. (Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades.)
- Células NK. (Células *natural killer*)
- CH. (Hélice central)
- CHARMS *check list*. (Evaluación crítica y extracción de datos para revisiones sistemáticas de estudios de modelos de predicción)
- CK. (Creatinin Quinasa)
- CM-MB. (Fracción MB de la creatinin-quinasa)
- COVID-19. (Enfermedad por el coronavirus 2019)
- CSR. (Proceso de recombinación para cambio de clase)
- CT. (Cola citoplasmática)
- Ct. (Umbral de ciclos)

- CXL10. (Proteína 10 inducida por interferón gamma)
- DAMP. (Patrón molecular asociado a daño)
- DLCP. (Difusión de monóxido de carbono)
- DSARN. (ARN de doble cadena)
- EE. UU. (Estados Unidos)
- EMA. (Agencia Europea del medicamento)
- EPOC. (Enfermedad pulmonar obstructiva crónica)
- ERC. (Enfermedad renal crónica)
- ERTE. (Expedientes temporales de regulación de empleo)
- ESPIL. (Enfermedad de salud pública con importancia internacional)
- ETV. (Enfermedad tromboembólica venosa)
- Fc. (Fracción constante de las inmunoglobulinas)
- FEV1. (Volumen espiratorio forzado en el primer segundo)
- FP. (Péptido de fusión)
- FVC. (Capacidad vital forzada)
- GM-CSF. (Factor estimulante de colonias de granulocitos).
- GT o GGT. (Gamma glutamil transpeptidasa)
- HCov. (Coronavirus Humano).
- HEL1. (Helicasa 1)
- *HR. (Hazard ratio)*
- *HR. (Heptad repeat)*
- hsTnI. (Troponina I ultrasensible)
- HTA. (Hipertensión arterial)
- IAM. (Infarto agudo de miocardio)
- IgA. (Inmunoglobulina A)
- IgG. (Inmunoglobulina G)
- IgM. (Inmunoglobulina M)
- IL. (Interleuquina)
- INE. (Instituto Nacional de Estadística)
- INF. (Interferón)
- INFAR. (Receptores de interferón α/β)
- INF γ . (Interferón gamma)

- IOT. (Intubación orotraqueal)
- IRF3. (Factor regulador de interferón 3)
- IRF9) Factor regulador del interferón 9)
- ISCIII. (Instituto de salud Carlos III).
- ISG. (Genes estimuladores de interferón)
- Iv. (Intravenoso)
- JAK. (Janus Kinasa)
- Kb. (Kilobases)
- LDH. (Láctico deshidrogenasa)
- MCP-1. (Proteína quimiotáctica de monocitos 1)
- MERS-Cov. (Middle East respiratory syndrome coronavirus).
- MeSH. (*Medical Subject Headings*)
- MIP1 α . (Proteína quimiotáctica de macrófagos 1).
- ml. (Mililitro)
- mmHg. (Milímetros de mercurio)
- MMRC. (Escala modificada de la *Medical Research Council*)
- MoCA. (Test de evaluación cognitiva de Montreal)
- MR-proADM. (Proadenomedulina de región media)
- Nfl. (Polipéptido ligero de neurofilamento)
- NHC. (Beta-D-N4-hidroxicitidina)
- NiRAN. (Nucleotidil transferasa de nidovirales)
- NK-kB).Factor nuclear potenciador de cadenas ligeras kappa de células B activadas)
- NLR. (Receptores tipo NOD)
- NP. Péptido natriurético)
- NSE. Enolasa neuro-específica)
- NTD. (Dominio N-terminal o amino terminal)
- NT-proBNP. (Prohormona N-terminal de BNP)
- OMS o WHO. (Organización mundial de la salud)
- OR. (*Odds ratio*)
- PAI. (Factor activador del plasminógeno 1)
- PAMP. (Patrones moleculares asociados a patógenos)
- PaO₂/FiO₂ o PaFi. (Presión parcial de oxígeno arterial-fracción de oxígeno inspirado)

- PCR. (Reacción en cadena de la polimerasa de ARN)
- PCSF. (Escala sobre el estado funcional post-COVID-19)
- PCT. (Procalcitonina)
- PIB. (Producto interior bruto)
- PPAR. (Receptor activador de peroxisomas)
- PRISMA. (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*)
- PROBAST. (*Prediction model risk of bias assessment tool*)
- PROSPERO. (Registro Internacional Prospectivo para Revisiones Sistemáticas)
- RBD. (Dominio de unión al receptor)
- RdRp. (ARN polimerasa dependiente de ARN).
- RENAVE. (Red Nacional de vigilancia epidemiológica)
- RLR. (Receptores tipo RIG-1)
- ROC o AUROC. (*Area under the receiver operator characteristic curve*)
- RPC. (Regla de predicción clínica)
- RPCs. (reglas de predicción clínica)
- RPRs (Receptores de reconocimiento de patrones citoplasmáticos)
- RVLS. (Deformación longitudinal del ventrículo derecho)
- SAR. (Tasa de ataque secundaria)
- SARS-Cov. (*Severe acute respiratory syndrome coronavirus*)
- SARS-Cov-2. (*Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*)
- SDRA. (Síndrome de distrés respiratorio agudo del adulto)
- SNC. (Sistema nervioso central)
- SpO₂. (Saturación parcial de O₂)
- SRAA. (Sistema renina-angiotensina-aldosterona)
- SRAS. (Síndrome respiratorio agudo severo)
- STAT. (Proteínas de transducción y activación de la transcripción)
- STNFRI. (Recepto I del factor de necrosis tumoral soluble)
- sVCAM-1. (Molécula de adhesión a células vasculares 1)
- TACAR. (TC de alta resolución)
- TC. (Tomografía computarizada.
- TCD4⁺h (Linfocitos T CD4 + *helper*)
- TCD8⁺ (Linfocitos T CD8)

- TCD8+C. (Linfocitos T CD8 citotóxicos)
- TLR. (Receptores de tipo Toll)
- TM. (Dominio transmembrana)
- TMPRSS2. (Proteasa transmembrana de serina 2)
- TNF. (Factor de necrosis tumoral)
- TnI. (Troponina I)
- TP. (Tiempo de protrombina)
- TPH. (Trasplante de progenitores hematopoyéticos)
- TREM. (Receptor desencadenante expresado en células mieloides)
- TRP. (Receptor transitorio de canal potencial)
- TTPa. (Tiempo de tromboplastina activada)
- VDG. Velocidad de sedimentación globular)
- VIH. Virus de la inmunodeficiencia humana)
- VMI. (Ventilación mecánica invasiva)
- VMNI. (Ventilación mecánica no invasiva)
- VOC. (Variantes de preocupación)
- VOI. (Variantes de interés)
- VUM. (Variantes bajo monitoreo)
- WHO. (World Health Organisation)
- WOS. (*Web of Science*)
- WPAI. (*Productivity and activity impairment questionnaire*)
- ZBD. (Dominio de cintas)

INTRODUCCIÓN

1. LOS CORONAVIRUS HUMANOS.

Los coronarivurs fueron reconocidos como nueva familia de virus en 1968 ya que la morfología del virión los distinguía de otros virus RNA.

Pertenecen a la subfamilia orthocoronavirinae en la familia coronaviridae, del suborden cornidovirineae del orden nidovirales. La subfamilia orthocoronavirinae tiene cuatro géneros. Alphacoronavirus, betacoronavirus, deltacoronavirus y gammacoronavirus. (1) Los alphacoronavirus y betacoronavirus infectan solo mamíferos, por su parte los deltacoronavirus y los gammacoronavirus infectan pájaros, aunque algunos de éstos pueden pasar a mamíferos y de éstos al hombre.

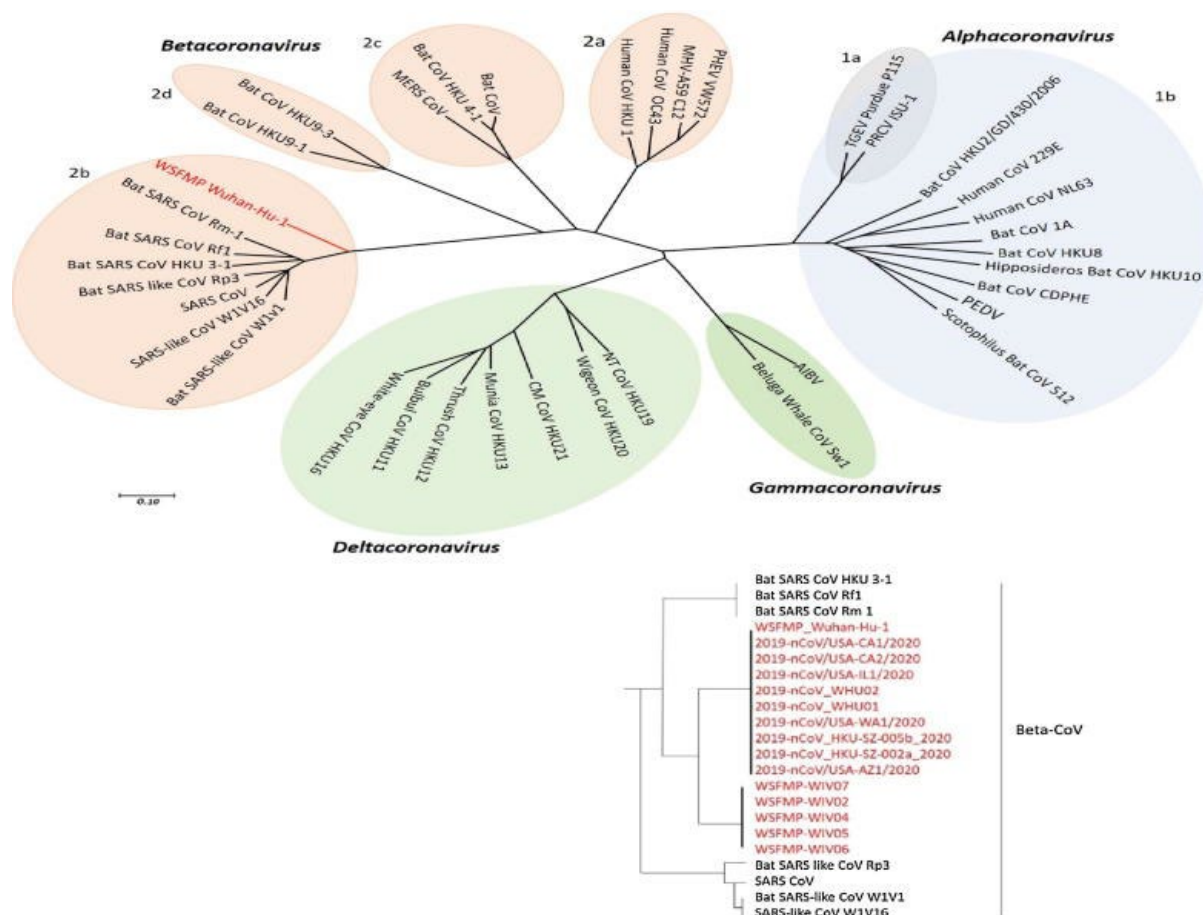
Clásicamente se describían 4 coronavirus principales que causaban enfermedad en humanos, el cononavirus humano (HCov) *HCov-NL 63*, *el HCoV-229E*, *el HCoV-OC43* y *el HCoV-HKU1*, todos ellos habitualmente causantes de un cuadro respiratorio leve de vías altas y sólo de forma aislada en paciente muy mayores, bebes y niños pequeños un cuadro más severo. (2) Esta consideración cambió drásticamente cuando en 2002 y 2003 en la provincia de Guangdong, China y 10 años después en 2012 ,en varios países del Medio Oriente, se describieron por primera vez dos nuevos miembros de este grupo con origen zoonótico y resultados devastadores al provocar un síndrome respiratorio agudo severo en el ser humano, el SARS-Cov (*severe acute respiratory síndrome coronavirus*) y el MERS-Cov (*Middle East respiratory syndrome coronavirus*), que se distribuyeron por 32 y 27 países respectivamente con 8422 y 2496 casos confirmados y una letalidad del 10,87 % y el 34,77 % respectivamente (3)

2. LA PANDEMIA POR EL NUEVO CORONAVIRUS HUMANO. 2019-nCoV

2.1. Origen y evolución temporal inicial.

En enero de 2020 Zhou y colaboradores publican en la revista *Nature* un artículo en el que relataban que habían identificado y caracterizado un nuevo coronavirus causante de un síndrome agudo respiratorio severo en humanos. Lo hicieron a raíz de la irrupción de un nuevo cuadro infeccioso epidémico causante de neumonía atípica en la ciudad de Wuhan, Hubei, China, iniciado el 12 diciembre de 2019.(4) El 31 de diciembre el gobierno de la ciudad había reportado la noticia de 33 casos de neumonía severa de origen desconocido. El brote se había iniciado en un mercado mayorista de mariscos, el Huanan Seafood Wholesale Market e

involucraba entonces al 66 % de los trabajadores. El mercado se cerró el 1 de enero de 2020.
(5)



Tomada de Shereen et al. 2020 (6)

Figura 1. Árbol filogenético subfamilia orthocoronavirinae. En rojo el SARS-Cov-2.

En el momento en el que se publica el estudio de Zhou y cols. a 26 de enero de 2020, se habían confirmado ya 2794 infecciones por este agente entre ellos 80 decesos. En su estudio indicaban tener por entonces casi secuenciado el genoma del virus y que éste compartía un 79,6 % de la secuencia con el SARS-Cov y un 96% del genoma de coronavirus de murciélagos, denominándolo nuevo coronavirus 2019 (2019-nCoV), posteriormente SARS-Cov-2.(4)

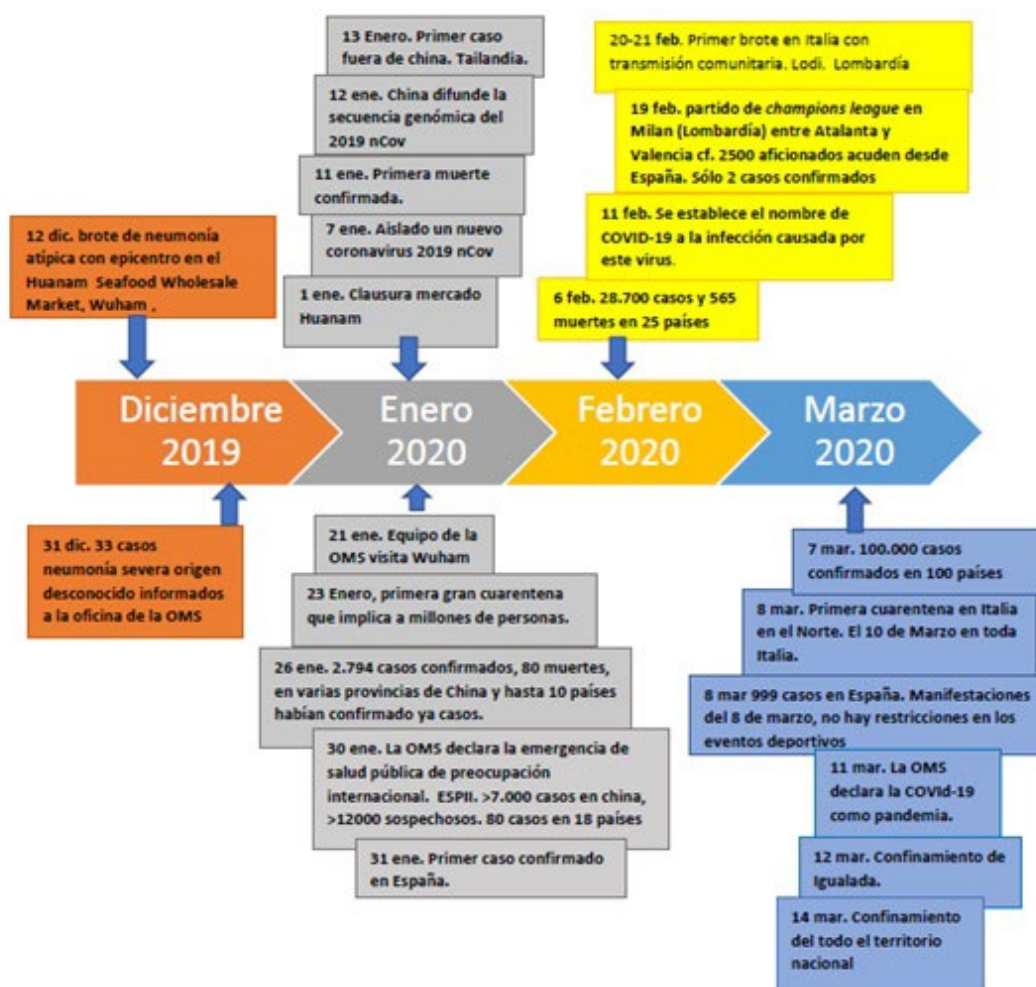
El 23 de enero de 2020, el gobierno chino había puesto ya en cuarentena a decenas de millones de personas, en un intento de frenar la expansión del virus, hecho sin precedentes en

la historia humana.(7) Por entonces según un informe de la Organización Mundial de la Salud (OMS), la infección se había distribuido por varias provincias incluyendo Hubei, Zhejiang, Guangdong, Henan y Hunan entre otras y por ciudades importantes como Beijing y Shanghai y hasta 10 países habían comunicado casos, entre ellos Tailandia, Japón, Corea del Sur, Vietnam, Alemania, Estados Unidos y Singapur. El 30 de enero La OMS declaró que el nuevo coronavirus constituía una emergencia global, en concreto como enfermedad de salud pública con importancia internacional (ESPII), en ese momento había 7.711 casos confirmados en China, otros 12.167 casos sospechosos por todo el país, junto a 83 casos en 18 países de los cuales sólo 7 habían viajado a China. A pesar de ello el Comité de expertos estaba convencido de que era posible interrumpir la propagación del virus.(8) De hecho, menos de 3 semanas después de introducir las medidas de cuarentena masiva, a principios de febrero de 2020, el número de casos en China comenzó a disminuir según los datos reflejados en el informe de la misión conjunta de la OMS-China de ese mismo mes, éste es el primer informe que establece como efectivas las medidas de cuarentena. (9) En el resto de mundo, sin embargo, el ritmo de extensión del virus era exponencial y ya el 6 de febrero de 2020 se habían confirmado un total de 28.776 casos con 565 muertes en al menos 25 países y menos de un mes después, el 1 de marzo, eran 121.564 casos con 4.373 muertes en 110 países.(10)

El 31 de enero de 2020 se diagnosticó el primer caso de infección por el nuevo coronavirus en España, un caso importado en un turista alemán. Hasta el 19 de febrero eran sólo 2, ambos importados, los casos identificados en nuestro país. (11) El 20 de febrero se comunica el primer caso de neumonía por SARS-Cov-2 en Italia (Lodi, Lombardía) en un paciente de 30 años ingresado en la UCI. En las siguientes 24 horas se comunicaron 36 casos adicionales, siendo éste el inicio de la epidemia en Italia (12) y por ende en Europa, con casos confirmados en la mayoría de los países de nuestra área en los días siguientes. En España según informe del instituto de salud Carlos III (ISCIII) dentro de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE), el 8 de marzo eran ya 999 los casos confirmados que indicaban una transmisión claramente comunitaria (13). El 8 de marzo, 16 días después del primer caso, el gobierno de Italia estableció la que sería la primera cuarentena en Europa, confinando a 16 millones de personas en el Norte del país, ésta sería extensiva a todo el territorio italiano el 10 de marzo. El 12, se confina Igualada (Barcelona), primera región de España en adoptar medidas de confinamiento. El sábado 14 de marzo, el gobierno de España confina todo el territorio nacional. El 16 de marzo se publica un estudio sobre las probables consecuencias que tendría en Estados Unidos (EE.UU.) y Reino Unido, la ausencia de medidas de control; en éste se

predice la muerte de entre el 4 y el 8 % de los mayores de 70 años en EE.UU. y una demanda de camas de UCI de 30 veces mayor a la oferta.(14,15) Posteriormente, la opción de la cuarentena se haría extensiva a nivel mundial.

Figura 2. Línea temporal inicial de la COVID 19, diciembre 2019 -marzo de 2020.



2.2. Impacto global de la pandemia.

2.2.1. Impacto sobre los servicios sanitarios.

La pandemia ha supuesto un estrés máximo y ha puesto a prueba los sistemas de salud, a nivel local, regional, nacional y global. Ha expuesto las deficiencias de sistemas sanitarios que

se suponían robustos como el nuestro y ha indicado con ello el necesario cambio al que deben ser sometidos.

El impacto en los servicios sanitarios ha sido evaluado en los países con mayor número de casos inicialmente comunicados durante la primera parte de la pandemia. Probablemente exista un sesgo de selección en esta evaluación, ya que son los países económicamente desarrollados, con sistemas sanitarios robustos, los únicos capaces de mensurar dicho impacto y comunicarlo, además de ser, los únicos capaces de poner en marcha medidas rápidamente efectivas para contenerlo

En cualquier caso, la demanda sobre ellos fue, elevadísima inicialmente, con un impacto desproporcionado entre los grupos vulnerables, que con gran frecuencia requerían ingreso e incluso ventilación asistida. Esto requirió aumentar las prestaciones de los servicios de salud. Globalmente, además, hubo extensos brotes en instituciones sanitarias de larga estancia o residencia con impactos devastadores sobre la población anciana y vulnerable.

A nivel global se han empleado tres enfoques comunes para ampliar rápidamente la infraestructura de los Sistema de Salud: a) la construcción de nuevas instalaciones de tratamiento, empleado sobre todo por china; b) la conversión de lugares públicos en instituciones sanitarias, y c) la reconfiguración de instalaciones médicas ya existentes para brindar atención a los pacientes con enfermedad por coronavirus 2019 (*corona virus disease 2019* o COVID-19), opción ésta, adoptada por la mayoría de la comunidad internacional. Se optó además por la recomendación de aislamiento domiciliario a los pacientes leves o moderadamente enfermos.

Un hecho repetido, además, ha sido la sobrecarga del sistema de salud primario, punto primordial de triaje de personas con síntomas de la COVID-19. En un gran número de países se adoptaron o ampliaron los servicios de telesalud como medida paliativa.

En la mayoría de los países se cancelaron cirugías electivas y citas médicas programadas. Se priorizaron las pruebas de detección, la vigilancia y la posterior distribución de vacunas entre las personas vulnerables y residentes de instituciones sociosanitarias de larga estancia, aunque a menudo no antes de que hubiese altas tasas de mortalidad en estos entornos.

La capacidad y efectividad de los servicios sanitarios depende de una fuerza laboral capacitada y dispuesta. Sin embargo, y sobre todo al inicio de la pandemia, la enfermedad se

propagó rápidamente entre los trabajadores de la salud, los más expuestos al virus, lo cual mermó su capacidad de respuesta.

Los desafíos prácticamente comunes a los que se han enfrentado, aunque con distribución geográfica desigual son: la escasez de equipos de protección adecuados, métodos diagnósticos limitados, los ataques sociales y los problemas de salud mental ocasionados por el estrés físico y emocional.

A medida que aumentaron los casos, la mayoría de los países reasignaron profesionales de la salud, incluidos trabajadores de atención primaria, a salas de emergencia, actividades de diagnóstico y vigilancia e incluso a unidades de cuidados intensivos. Se reclutó nuevo personal incluso incorporando profesionales jubilados o estudiantes, algo que requirió la implementación de medidas de capacitación rápida, en muchos casos a través de cursos virtuales. En algunos países, como Japón, Singapur, Corea del Sur y también en España, se tomaron además medidas para preservar la salud de los trabajadores como la organización de turnos para evitar horarios prolongados, realojamiento cerca de lugares de trabajo para proteger a sus familias y cuidado de niños.

La mayoría de los países analizados incentivaron a sus trabajadores mediante, estímulos económicos directos, bonificaciones, beneficios fiscales, pagos de horas extras o clasificación de la infección por SARS-Cov-2 como enfermedad laboral. Además, muchos países han puesto a su disposición programas de apoyo psicológico.

La prevención, el diagnóstico y el manejo terapéutico requieren de la producción y distribución continua de cantidades masivas de productos y tecnologías sanitarias. Sin embargo, la dependencia excesiva para su producción en unos pocos países causó competencia entre países e interrupciones en las cadenas de suministro, con muy pocas excepciones, bien por ser países productores como China o bien, porque basándose en su experiencia con las pandemias previas por SARS y MERS, tenían una gran reserva de estos productos, como Singapur.

Con el tiempo y de manera generalizada, se ha promovido y aumentado la producción interna en casa país, así como la inclusión en consorcios de compra, como la cadena de suministro COVID-19 de la ONU o la plataforma de suministros médicos de África y la llegada a acuerdos para la compra anticipada de vacunas como la realizada por la Unión Europea.

Los gobiernos promulgaron leyes para evitar el acaparamiento y la especulación de los precios, así como relajar los requisitos de licencias y aranceles de importación. Sin embargo,

esto trajo como consecuencia la compra ocasional de productos falsificados o de baja calidad.(16)

La reorganización de los recursos sanitarios ha supuesto, por otro lado, un riesgo para la demora o infra diagnóstico de otras patologías, así como para su tratamiento, entre ellas el cáncer. Ha aumentado la morbilidad y mortalidad de patologías tratables y ha contribuido a aumentar el exceso de mortalidad directa o indirectamente relacionadas. Ya a finales de junio de 2020, en EE. UU. un 41 % de los pacientes habían experimentado retrasos o cancelaciones de tratamientos médicos, incluidos agudos o de emergencia (12 %) y de rutina (31,5%) (17)

En nuestro país, durante el primer periodo de la pandemia, entre marzo y junio de 2020, hubo un 34 % menos de diagnósticos totales de cáncer con respecto a lo esperado. En este sentido, hubo un 43% menos diagnósticos de melanoma, 33 % de cáncer de próstata, 27% colorrectal, de 20 % pulmón y 17% de mama. El impacto fue más significativo en mayores de 64 años.(18)

2.2.2. Impacto económico y laboral

La inmensa mayoría de los gobiernos nacionales, incluidas los de las economías más grandes del mundo, en un esfuerzo por frenar la expansión del virus impusieron restricciones fronterizas, de viajes y cuarentenas, que se han mantenido en parte, si no todas, durante dos años. Esto ha generado una disminución drástica de la demanda de productos y servicios, afectando a todos los sectores de la economía.

Como resumen de las consecuencias a nivel global: Hubo un descenso de los precios de los productos básicos agrícolas (20%) y del petróleo (24%); las empresas de manufactura y suministro sufrieron una disminución acusada de su producción y se produjeron interrupciones en la cadenas de suministro; hubo una bajada generalizada de las bolsas de valores y una disminución sin precedentes del rendimiento de los bonos a 10 años, lo que hizo que los bancos centrales interviniesen el sector. Se desplomó el sector turístico, de restauración y de la hostelería, quizás los más afectados, y de vital importancia en muchos países. La ocupación hotelera cayó en un 90 % de forma global, con datos tan significativos como la ocupación de Roma que en marzo de 2020 era sólo del 6 %. Los despidos se hicieron generalizados en este sector. Otros sectores gravemente afectados, fueron el sector de la aviación con una ola de cancelaciones sin precedentes, el sector inmobiliario y la industria deportiva. El sector de la alimentación fue puesto en tensión debido al pánico y compra compulsiva de algunos alimentos

como la leche de larga duración, el arroz o las verduras enlatadas y curiosamente el papel higiénico.

Durante la primera parte de la pandemia se clausuraron los centros educativos de forma total o parcial a nivel global, implementándose con rapidez y haciéndose extensiva la educación a distancia en los países desarrollados, algo, sin embargo, imposible en muchos otros países menos favorecidos. Según la OMS 900 millones de alumnos se vieron afectados. Las escuelas, en muchos casos, no pudieron tampoco cumplir su labor social de proveer de comida gratis a niños provenientes de familias desfavorecidas, lo que supuso un aumento del coste de alimentación para las familias a veces inasumible. A esto se sumó, el hecho de que muchos progenitores debieran ausentarse del trabajo para el cuidado de sus hijos, lo que redujo además sus ingresos(19)

El tejido empresarial de muchos países, entre ellos España, constituido por pequeñas y medianas empresas, se vio muy perjudicado por los problemas de abastecimiento y la disminución de la demanda, con lo que muchas de ellas se vieron obligas a cerrar, con el aumento subsecuente del nivel de desempleo.

Las empresas en las que era viable instauraron de forma generalizada el trabajo desde el domicilio o teletrabajo como nueva forma de desempeño de actividad laboral. El teletrabajo en España creció durante 2020 hasta el 16% del total de los trabajadores, cifra 11,3 % mayor con respecto al 2019. Los establecimientos comerciales implementaron el comercio electrónico y el servicio a domicilio como alternativas para mantener actividad. (20)

Los gobiernos tomaron medidas para amortiguar el impacto socioeconómico con inyecciones económicas a través de créditos a bajo interés o incluso sin él para las empresas y asumiendo temporalmente la remuneración económica de trabajadores de empresas afectadas, mediante expedientes temporales de regulación de empleo (ERTE). Esto aumentó de forma enorme el gasto público. Según datos de La Oficina Europea Estadística (Eurostat), en España, la deuda pública se disparó progresivamente desde el 98,3% del producto interior bruto (PIB) por habitante al 125,2 % en el primer cuartil de 2021; el PIB cayó un 17,7 % en el segundo cuartil de 2020; la tasa de desempleo pasó del 13,6 en febrero de 2020 al 16,4 % en agosto del mismo año, a lo que se ha de añadir un 3,6 % más del total de trabajadores en situación de ERTE; la producción industrial cayó un 23,7 % en marzo de 2020 aunque ésta sería compensada rápidamente por la necesidad de autoconsumo; las pernoctaciones cayeron un 100 %, algo que no recuperado hasta julio de 2022 y las declaraciones de bancarrota o suspensión de pagos en

las empresas crecieron un 79 % en el tercer cuartil de 2020 con respecto al periodo anterior al inicio de la pandemia. (21)

2.2.3. Impacto social.

Durante la pandemia ha habido un profundo cambio en los comportamientos sociales, alguno de los cuales ha venido para quedarse. Las cuarentenas y prohibiciones o restricciones de movilidad, los confinamientos, el distanciamiento social, el uso generalizado de mascarillas, el teletrabajo, la formación académica a distancia ..., son por todos bien conocidos. Pero, la sociedad ha experimentado también, cambios en el comportamiento alimentario, junto a aumento en adicciones y problemas psicológicos. Durante los confinamientos, las familias en general dedicaron más tiempo a preparar la comida y comer juntos, cocinando una mayor variedad de comidas, incluyendo con mayor frecuencia frutas y verduras frescas, aunque con mayor permisibilidad en cuanto a snacks hipercalóricos, postres y dulces. Se fomentó además la planificación de comidas y los comportamientos dedicados a la autosuficiencia como la compra a granel o el almacenamiento de alimentos procesados no perecederos. Sin embargo, aumentó la inseguridad con respecto a la dieta en familias con recursos más limitados. (22) Se ha descrito además un aumento de las conductas adictivas durante la pandemia, destacando las referidas a los dispositivos móviles con una prevalencia del 30,7 %, a la comida de 21%, a las redes sociales del 15,1%, al sexo o contenidos sexuales en internet 9 %, a las compras 7 % y al ejercicio físico 7 %. (23). Muchos informes indican un aumento de la violencia dentro del núcleo familiar y sin embargo se registró un descenso en las denuncias, intervenciones policiales y atenciones en servicios de emergencia, diferencia que pudiera explicarse por un sesgo debido a un infra registro en el contexto de la pandemia. (24)

Pero quizás, el impacto mayor a nivel social ha sido el causado a la salud mental de los individuos. A nivel global los episodios depresivos mayores aumentaron un 27,6 % y los trastornos por ansiedad, un 25,6 % con una frecuencia mayor en lugares más afectados por la pandemia. (25) Los grupos con afectación más pronunciada fueron los niños y adolescentes, personas más vulnerables al virus y trabajadores sanitarios. En niños y adolescentes, grupos habitualmente sanos y sin necesidad de cuidados sanitarios, debido sobre todo al aislamiento social en una etapa donde son tan cruciales las relaciones interpersonales, y al cierre de escuelas, donde a estas edades se proporciona la mayor parte de la ayuda psicológica a jóvenes con problemas. En los grupos vulnerables al virus por la inseguridad, miedo y aislamiento obligado de sus familiares y conocidos, que con mucha frecuencia fue mucho más largo que en otros

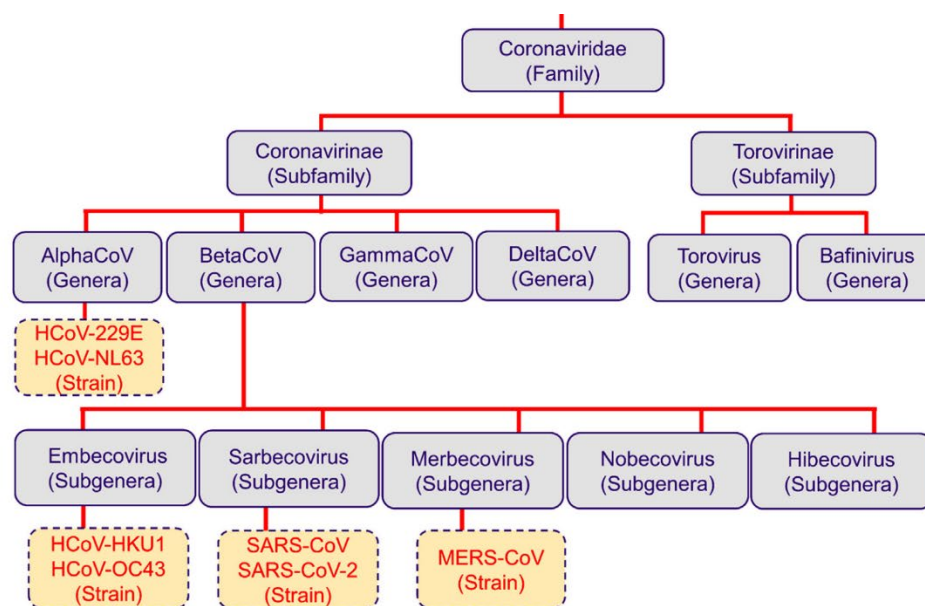
grupos. En los profesionales sanitarios, por el riesgo de exposición al virus y de contagio a seres queridos, falta de protección, sobrecarga laboral y la toma continua de decisiones con implicación emocional y ética. (26) La prevalencia de algún problema de salud mental en trabajadores de servicios sanitarios tras la primera ola de la pandemia se ha estimado en España en un 45,7 %, cuando previamente era del 5,74%, siendo estos problemas incapacitantes en un 14,5%. Entre ellos, predominan los episodios depresivos mayores (28,1 %), los trastornos por ansiedad generalizada (22,5 %), las crisis de pánico (24%), trastornos por estrés postraumático (22,2 %) y utilización de sustancias de abuso un (6,2 %). (27)

3. EL VIRUS SARS-Cov-2.

3.1 Filogenética y metodología para su clasificación.

Inicialmente denominado nCov-2019, pertenece al subgénero sarbecovirus donde se han englobado junto al SARS-Cov, del género betacoronavirus. Dentro de este género hay 5 subgéneros siendo los embecovirus: HCov-HKU1) y OC43 (HCov-OC43) y los merbecovirus: *Middle East respiratory syndrome related coronavirus* (MERS-Cov) los causantes, junto a ellos de enfermedad en humanos. (28)

Los virus ARN tienen una elevada capacidad de mutación, lo cual hace que puedan existir variantes de un mismo virus genéticamente bastante distintas. La clasificación de los coronavirus se hacía inicialmente mediante métodos serológicos, en base a la respuesta inmune generada contra la proteína S (*spike*) Actualmente se realiza mediante el análisis comparativo de la secuencia de las polimerasas, en concreto 5 dominios que se consideran los únicos estables en todos los virus del orden nidovirales. Estos dominios son el de la proteasa 3CLpro (3CLpro), el de la nucleotidil transferasa de nidovirales (nidovirus RdRp-associated nucleotidyl-transferase o NiRAN), el de la ARN polimerasa dependiente de ARN (RdRp), dominio de cintas (ZBD) y el de la helicasa 1 (HEL1).



Tomada de Kirtipal et al. 2020 (28)

Figura 3. Árbol filogenético de los betacoronavirus.

La recombinación homóloga que favorece la diversidad intra-especie promueve sin embargo la separación inter-especie ya que esta recombinación está restringida en las regiones del genoma que codifican las proteínas más esenciales y a los miembros de una misma especie de virus(29). Es por ello que el SARS-Cov-2 comparte tan sólo el 79% de su secuencia genética con el SARS-Cov y el 50 % con el MERS-Cov.(30)

3.2 Origen del virus.

3.2.1. Reservorios animales de coronavirus.

Aunque el origen e inicio real de la infección causó desde el principio controversia con múltiples hipótesis al respecto, lo cierto es que existe un reservorio inmenso de betacoronavirus en especies de murciélagos en todo el mundo. Un estudio con 20 países participantes y más de 19,000 animales examinados (principalmente primates, murciélagos y roedores) reveló que los murciélagos representaron más del 98% de los aislamientos de coronavirus y que casi el 9% de más de 12,000 murciélagos estudiados estaban infectados con uno o más coronavirus. (31) Este estudio es uno de los muchos realizados en las últimas 2 décadas, desde la aparición del MERS-Cov, dentro de un esfuerzo global por determinar el ecosistema, huéspedes reservorio, transmisión entre huéspedes, evolución viral y el riesgo de que los coronavirus experimenten salto a la especie humana y otros mamíferos.

Antes de la aparición del SARS-Cov2 ya se habían mapeado los puntos críticos para posible aparición de infecciones en humanos por coronavirus, habiéndose indicado precisamente el sur/suroeste de China y las regiones contiguas como de elevado riesgo. Allí, se establecen numerosas interacciones entre humanos y animales que constituyen factores de riesgo de emergencia, por ejemplo, turismo de murciélagos, mercados, cadenas de suministro de vida silvestre para consumo humano e invasión del entorno de los huéspedes.(32) Es por ello razonable pensar que efectivamente hubo un paso desde el murciélago al hombre, bien como origen inicial del virus o bien como primer huésped tras una selección natural de mutaciones en un hospedador intermediario aún desconocido. Esta segunda opción es la que se ha establecido como válida al demostrarse que el SARS-Cov-2, siendo muy similar al coronavirus de murciélago, presenta con respecto a éste, diferencias en la proteína dominio de receptor prácticamente insalvables con una evolución natural, haciendo su paso directo murciélago-humano muy improbable (33). Es más, a pesar de que los coronavirus tiene una elevada capacidad de recombinación entre ellos, estudios de filogenética, demuestran que los coronavirus de murciélago actuales y el SARS-Cov2 no son una mezcla y estiman que las fecha de divergencia entre el SARS-CoV-2 y el reservorio de sarbecovirus de murciélago estaría entre 1948 y 1982 lo que indica que el linaje que da origen al SARS-CoV-2 habría estado circulando desapercibido en los murciélagos durante décadas.(34)

3.2.2. Huéspedes intermedios.

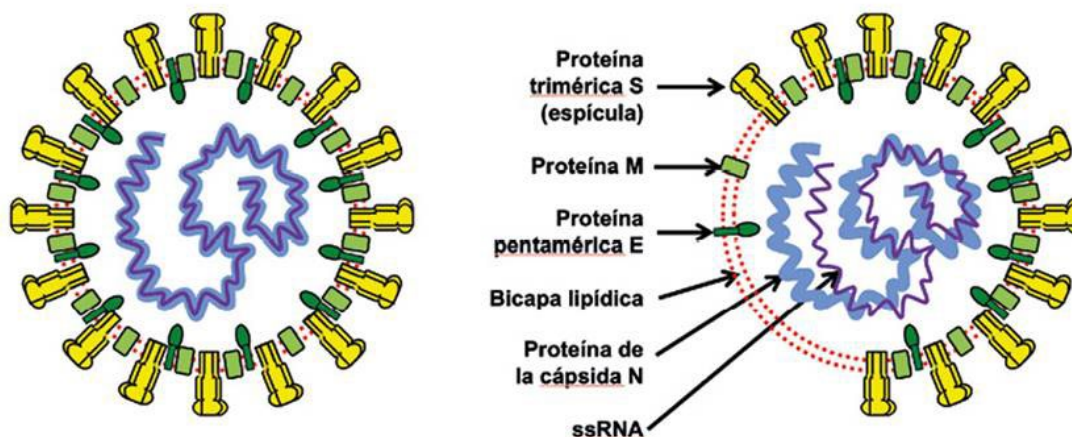
Para la mayoría de los coronavirus capaces de infectar al hombre, se ha establecido un huésped intermedio que lo adquiriría por mordedura de murciélago o de rata. Es en este huésped donde el coronavirus sufriría una adaptación por mutaciones y selección natural a lo largo de décadas que lo haría apto para infectar al hombre. Las llamas lo son para el HCov-22E, las vacas para el HCov-OC43, más recientemente se ha determinado que son las civetas asiáticas (*Toddycats*) para el SARS-Cov y los dromedarios para el MERS-Cov. En todos estos huéspedes se han encontrado virus con proteínas claves en su patogenicidad de mayor similitud al del virus humano(3). El huésped intermediario del SARS-Cov-2 permanece en el anonimato. El Receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2r) de muchas especies mamíferas, entre ellos caballos, vacas, cerdos, gatos, perros, pangolines, murciélagos, visones, zorros y civetas, tiene una afinidad de unión al dominio de unión al receptor (RBD) del SARS-CoV-2 similar al ACE2r humano. (35) De entre todos ellos el pangolín es el que fue indicado al menos inicialmente como el huésped más probable, al ser portador de 2 coronavirus muy similares al

SARS-Cov-2, el GX/P2V/2017 y el GD/1/2019.(36) Diferentes estudios in vivo e in vitro han reproducido la infección en diversas especies y sucesivamente se han comunicado casos de animales domésticos infectados a partir de su dueño enfermo, lo que apoya la tesis de que no existiría un único huésped intermedio sino que habría existido circulación del virus entre especies. (37) Sin embargo y a pesar de todo, en el estudio inicial de la OMS de mayo de 2020, que incluyó más de 80.000 muestras procedentes de todo tipo de mamíferos potencialmente sospechoso del entorno cercano al brote inicial, no hubo una única muestra positiva de SARS-Cov-2.(38) El único mamífero hasta el momento en el que se ha evidenciado un brote de SARS-Cov-2 ha sido el visón europeo. Estos pequeños carnívoros no sólo son capaces de contagiarse unos a otros, sino que fueron capaces de contagiar al hombre con variantes mutadas en ellos mismos.(37) Luego, si no son el origen, si son los únicos animales que han demostrado transmitir la infección al hombre así como tener un posible papel relevante en la evolución del virus.

3.3. Estructura viral.

3.3.1 Genoma y proteínas estructurales.

El genoma del SARS-Cov-2 es una cadena simple de ARN de sentido positivo. Su tamaño es de aproximadamente 29,9 kilobases (Kb), la más larga de entre los virus ARN. El material genético está envuelto por una proteína fosforilada, denominada proteína de la nucleocápside (N) y ésta a su vez por bicapas de fosfolípidos, derivadas del huésped, formando la envoltura viral. En ella están incrustadas tres proteínas estructurales: la proteína membrana (M), de envoltura (E) y de espícula (*spike*, S), que caracteriza a estos virus ya que son proyectadas en la superficie externa. Todo ello para formar partículas esféricas o pleomórficas de 80-120 nm.



Tomado de Ruiz-Bravo et al. 2020 (39)

Figura 4. Estructura SARS-Cov 2

Junto a las proteínas estructurales, el SARS-Cov 2 tiene 16 proteínas no estructurales (NSP 1-16), la mayoría de las cuales componen el complejo de replicación y transcripción viral.

3.3.2 Ultraestructura de la proteína S.

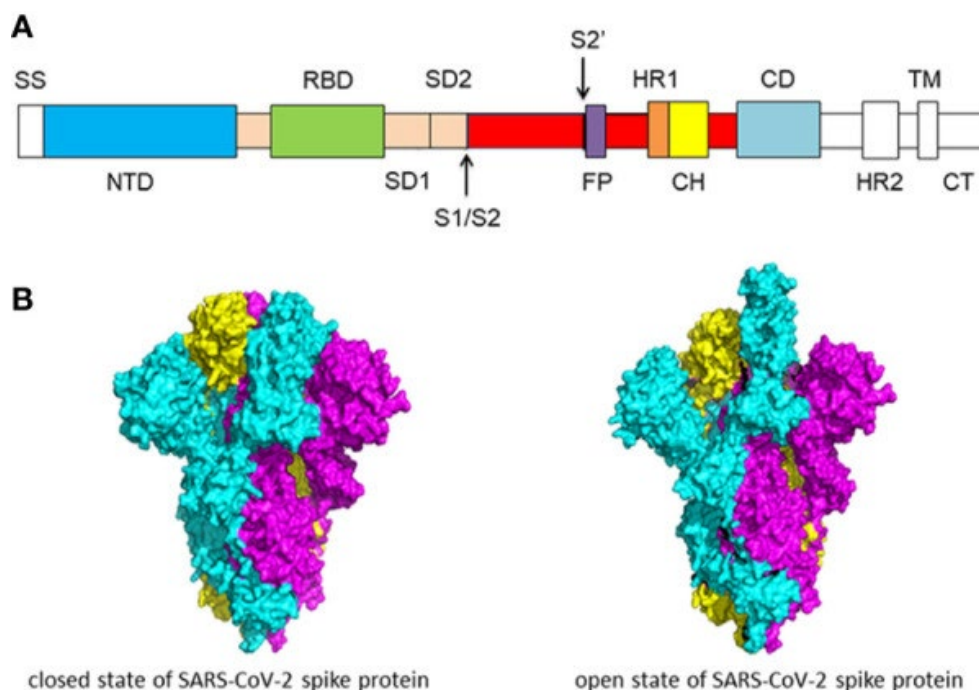
La proteína S se compone de dos subunidades funcionales, incluidas las subunidades S1 y S2. La subunidad S1 consiste en un dominio N-terminal (NTD) y un dominio de unión al receptor (RBD) que es la zona con mayor capacidad de variabilidad del virus. La función de la subunidad S1 es unirse al receptor en la célula huésped. La subunidad S2 contiene el péptido de fusión (FP), *heptad repeat 1* (HR1), hélice central (CH), dominio conector (CD), *heptad repeat 2* (HR2), dominio transmembrana (TM) y cola citoplasmática (CT). La función de la subunidad S2 es fusionar las membranas de los virus y las células huésped. El límite entre las unidades S1 y S2 se denomina sitio de escisión de la proteasa S1/S2.(40)

3.4. Patogenia.

3.4.1. Mecanismo de infección por el SARS-Cov-2.

El mayor determinante del tropismo del virus es la glicoproteína S, cuyas subunidades S1 y S2 unen el virión al receptor del huésped y median la fusión con la membrana de la célula objetivo respectivamente. El RBD reconoce específicamente al ACE2r en la célula del huésped. una vez unido a la célula objetivo, una proteasa del huésped, la proteasa transmembrana de

serina 2 (TMPRSS2) escinde la proteína S en el sitio de escisión, lo cual activa la subunidad 2 para fusionar las bicapas lipídicas virales y del huésped, liberando el complejo de ribonucleoproteína viral en la célula.



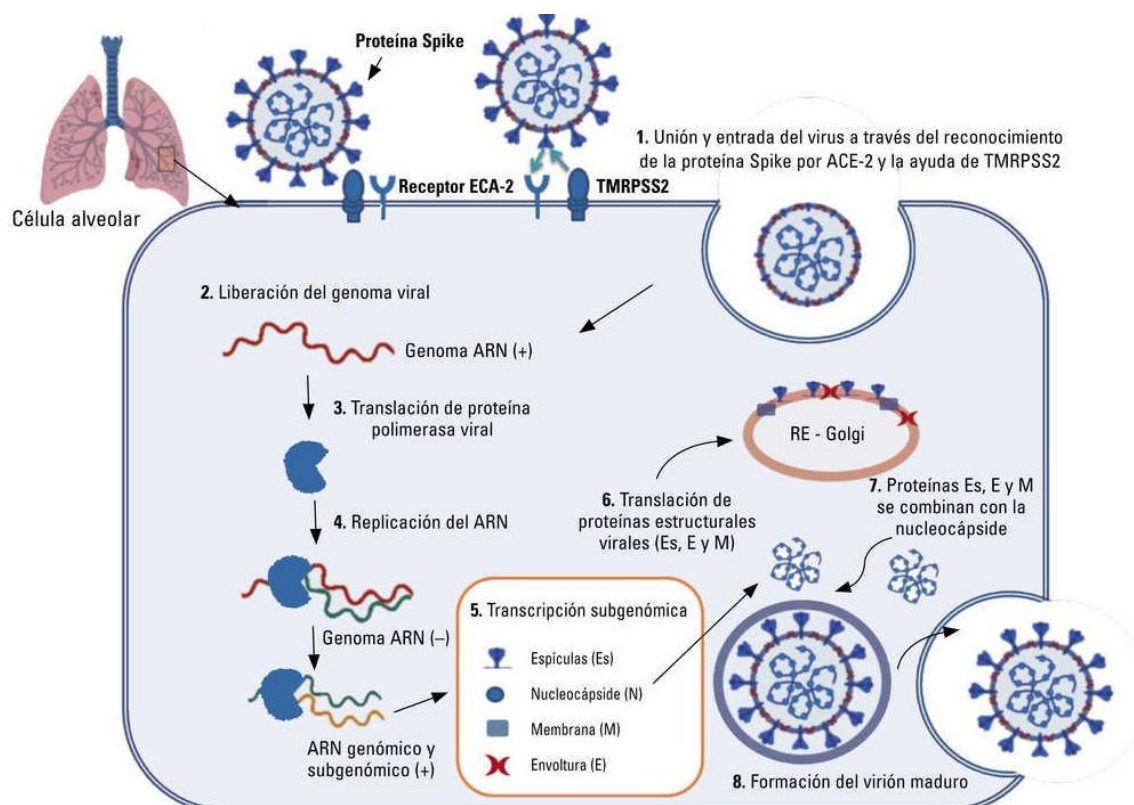
Tomadas de Wang et al (2020) (40)

Figura 5 A) Esquema de la estructura primaria de la proteína S.

SS secuencia simple; NTD, Dominio N-Terminal; RBD, Dominio de unión del receptor; SD1, subdominio 1; S2, subdominio 2; S1/S2 sitio de escisión de la proteasa. S2', sitio de unión de proteasa S2; FP, péptido de fusión; HR1, *Heptad repeat 1*; CH, hélice central; CD dominio de conexión; HR2, *heptad repeat 2*; TM, dominio transmembrana; CT, cola citoplásmica.

Figura 5 B) Crioestructura virtual de la proteína S. En estado cerrado (izquierda) y abierto (derecha)

Después de la entrada, el genoma del SARS-Cov-2 inicia directamente la producción de proteínas virales. Las proteínas replicativas forman vesículas de replicación a partir de la membrana del retículo endoplásmico de la célula protegiendo a las transcriptasas y al ARN de doble cadena (dsARN) viral sintetizados, de los llamados receptores de reconocimiento de patrones citoplasmáticos (RPRs) que son los encargados de iniciar la cascada de señalización que provoca la respuesta inmune.



Tomado de Sanz et al. 2021 (41)

Figura 6. Mecanismo de infección por el SARS-Cov-2

El principal PRR para el SARS-Cov-2 es el MDA5, éste induce la producción de interferón I y III (INF I, INF III), que estimulan la producción de citoquinas y promueven el desarrollo de células B adaptivas y células T que pueden ayudar al aclaramiento del virus.

3.4.2. Dianas celulares.

Las primeras células a las que se dirige el SARS-CoV-2 durante la infección natural en humanos son las células ciliadas de la nasofaringe o la tráquea, las células de la mucosa olfativa nasal, así como macrófagos, linfocitos y células del endotelio vascular(42). Curiosamente, estas células tienen una expresión menor tanto de la proteína, como del ARNm del ACE2r que en otros tejidos extrapulmonares. Los tejidos que exhiben mayor expresión de ACE2r son por orden tracto gastrointestinal, seguido de riñones, testículos, vesícula biliar y músculo cardiaco. La mayoría de los tejidos muestran un valor justo en el límite del establecido para indicar susceptibilidad del tejido a la enzima convertidora de angiotensina 2 ACE2. (43)Existe, por tanto, un cofactor necesario que explica la susceptibilidad de dichas células, éste es la proteasa

TMPRSS2, de tal forma que existe invasión celular/tisular en tanto en cuanto, dichas células/tejidos expresen dicha proteasa. (44)

3.4.3 Patogenia del síndrome respiratorio agudo severo.

Pero ¿por qué ocurre una respuesta inflamatoria aguda grave? Los mecanismos patogénicos han sido motivo de estudio desde la aparición del SARS-Cov en 2003.

El estudio anatomopatológico de pacientes fallecidos por el SARS-Cov mostraba un patrón predominante de lesión alveolar difusa, con extenso edema, formación de membranas hialinas, colapso alveolar, descamación de epitelio alveolar y fibrosis de los espacios alveolar. Los pulmones exhibían un infiltrado extenso de macrófagos y neutrófilos de núcleo grande y nucleolo prominente y citoplasma granular. (45) Todas son lesiones coincidentes con las encontradas en pacientes con infección por SARS-Cov-2. (46) El síndrome respiratorio agudo severo (SARS) es el resultado final, por un lado, de una respuesta inmune anormal, con una desregulación en la producción de citoquinas/quimioquinas inflamatorias y una deficiencia en la respuesta inmune innata; y, por otro lado, de la acción citopática directa del virus sobre las células del sistema inmune

El SARS-Cov-2 tiene varias características que definen su patogenia, la capacidad de inhibir los primeros determinantes de la respuesta inmune, los RPRs, además de suprimir la producción de interferones de tipo I y III y de activar mecanismos de estrés celular que llevan a la activación policlonal y la apoptosis de linfocitos TCD8 citotóxicos y la activación de macrófagos. La interferencia con la inmunidad no solo induce el fallo de respuesta inmune, sino que puede desencadenar una tormenta de citoquinas (47)

En condiciones normales las células presentadoras de antígenos infectadas, son destruidas tanto por las células *natural killer* (células NK) de la inmunidad natural, como por los linfocitos TCD8 citotóxicos de la inmunidad adaptativa. lo que impide una excesiva activación del sistema inmune innecesaria una vez estas células infectadas dejan de presentar los antígenos. Si la respuesta de las NK y los linfocitos TCD8 citotóxicos falla, se produce una interacción continuada de estas células presentadoras de antígenos con las células inmunitarias, lo que desencadena una producción desenfadada de citoquinas proinflamatorias, incluidos factor de necrosis tumoral (TNF), interferón- γ , Interleuquina (IL)-1, IL-6, IL-18 e IL-33 y la hiperactivación de todo el sistema inmune. (48) Toda esta respuesta inflamatoria lleva a la destrucción y edema tisular característicos del daño alveolar difuso a nivel pulmonar.

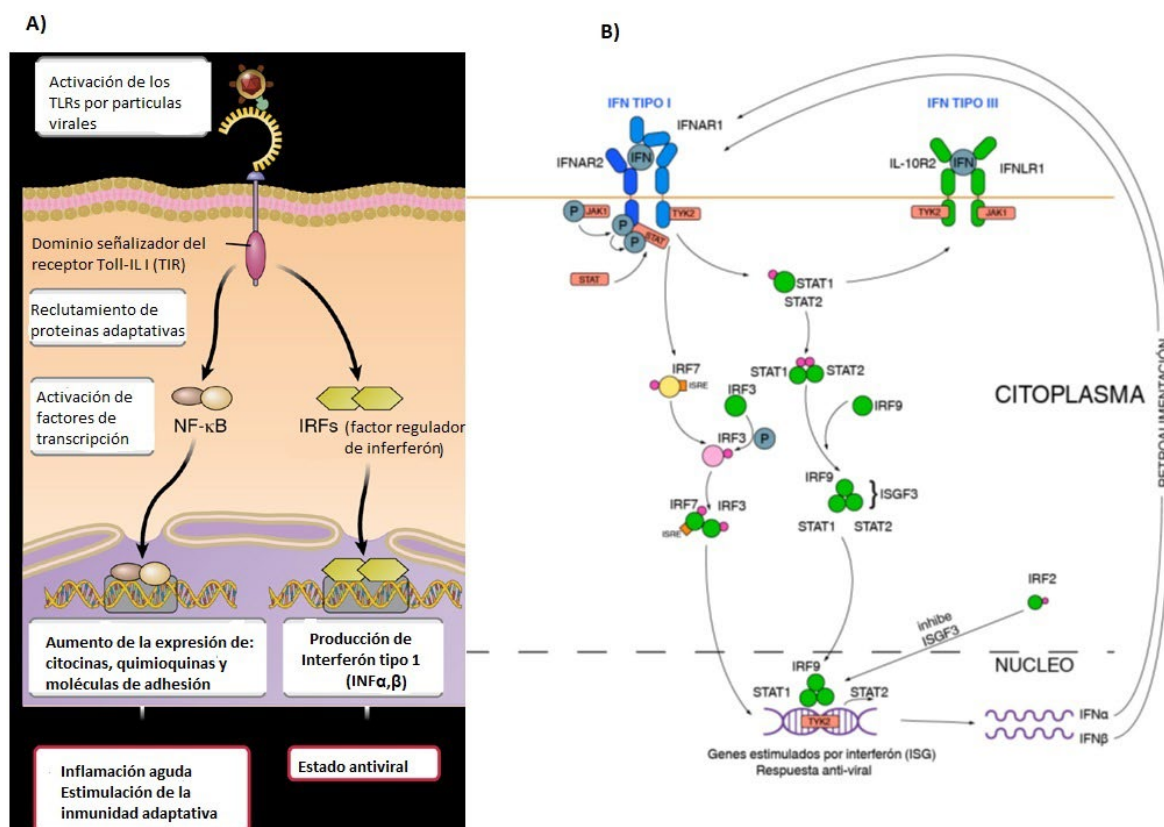
3.5. Respuesta inmune mediada por el SAR-Cov-2.

3.5.1. Inmunidad innata.

Está determinada por los macrófagos, células dendríticas y linfocitos T CD8 de memoria y T CD4 + *helper* (TCD4+h) habitualmente residentes en el pulmón. Estas células expresan en su superficie RPRs que reconocen patrones moleculares asociados a patógenos (APMP). Los RPRs incluyen: receptores de lectina tipo C, receptores tipo NOD (NLRs), receptores tipo RIG-1(RLR) y receptores tipo Toll (TLRs). El reconocimiento del virus por los TLRs y los RIG-1 resulta en la transcripción de factores como el factor nuclear potenciador de cadena ligera kappa de células B activadas (NF-kB) y factor regulador de interferón 3 (IRF3), lo que conduce a su translocación hacia el núcleo celular, donde induce la expresión de citocinas proinflamatorias, quimiocinas e IFN tipo I. El interferón de tipo 1 es considerado la primera barrera defensiva. El INF 1 a través de los receptores de interferón α/β (INFAR) activan la janus quinasa 1(JAK) y fosforilan las proteínas de transducción y activación de la transcripción (STAT) 1 y 2 que forman un complejo con el factor regulador de interferón 9 (IRF9) que es incluido en el núcleo estimulando la transcripción de genes estimuladores de INF (ISGs) y consecuentemente la expresión de proteínas antivirales, entre ellas las proteínas transmembrana inducidas por INF (1,2 y 3). Estas proteínas ponen en marcha la apoptosis de células infectadas, a través de la activación local de linfocitos T CD8+ de memoria que pasan a ser CD8 citotóxicos (TCD8+C) y de células NK. (49) Además el daño tisular y la invasión viral lleva a la producción de citoquinas proinflamatorias IL-2, factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF) e interferón gamma (IFN- γ) esto provoca la amplificación de la respuesta con la migración de neutrófilos, macrófagos y células TCD4+ al tejido invadido. (50)

3.5.2. Inmunidad adaptativa.

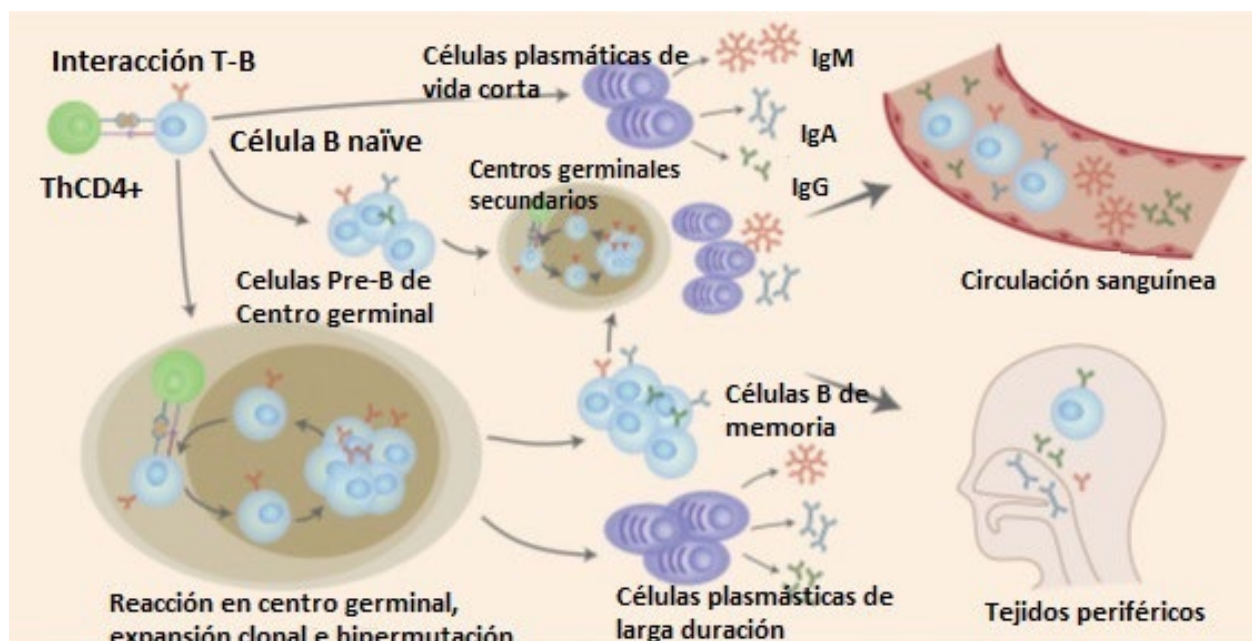
Tras la interacción de las células B *naïve* con el antígeno viral o con los linfocitos TCD4+h, una parte de esas células B *naïve* se diferencia rápidamente a células Pre-B de centro germinal y células plasmáticas de vida corta, responsables de la producción rápida de inmunoglobulinas específicas. Mientras otra parte ingresan en el centro germinal de los nódulos linfáticos e incrementan su afinidad y especificidad contra el antígeno mediante expansión clonal e hipermutación somática y cambian de estructura a través de un proceso de recombinación para cambio de clase (CSR), maduración por afinidad y finalmente diferenciación a células plasmáticas y células B de memoria responsables de la producción de Inmunoglobulina G (IgG). (51)



Adaptadas de Martin-Sanchez et al. 2019 (52) y de Ashayeri et al 2021 (53)

Figura 7 A) Vía de señalización de los patrones de reconocimiento de patógenos (izquierda). **Figura 7 B)** Respuesta inmune mediante los INF I y III ante estímulo viral (derecha).

Casi de inmediato tras la infección por el SARS-Cov-2, comienzan a detectarse inmunoglobulina M (IgM) en sangre. Las IgM, que habitualmente son producidas por células B de memoria preexistentes, en el caso de la infección por SARS-Cov-2 son producidas por esos linfocitos B *naïve* y su rápida diferenciación a células plasmáticas de vida corta. (51) Las IgM tiene una relativa alta afinidad por el antígeno diana ya que forman pentámeros que utilizan interacciones multiméricas para facilitar su neutralización y opsonización. Son en total el 10 % de los anticuerpos circulantes. Las inmunoglobulinas A (IgA) son más abundantes en suero y son predominantes en la superficie mucosa de vías respiratorias y tracto gastrointestinal y en las secreciones de éstos.



Adaptado de Chen et al. 2022(51)

Figura 8. Visión esquemática de la respuesta inmunitaria adaptativa ante estímulo viral.

La secreción de IgA por las células plasmáticas en el tracto respiratorio juega un papel crucial en la neutralización de patógenos evitando la infección eficaz, proveen por tanto de inmunidad esterilizante. Las IgG inician su aparición más tarde en la respuesta inmune ya que precisan de la selección de clones de células B específicos para su producción, aunque con el resultado de una gran afinidad por el patógeno y elevada capacidad neutralizante directa. Junto a esta capacidad, tienen otras funciones de importancia crítica, son las funciones efectoras mediadas por su fracción constante (Fc) como son la activación celular y la citotoxicidad dependiente de anticuerpos. Las IgG son monoméricas y representan el 75 % de las inmunoglobulinas circulantes. Son las mediadoras de inmunidad a largo plazo debido a su larga vida media plasmática y su asociación a las células B de memoria. Pueden además fijar la fracción C1 del complemento (C1q) activando la vía clásica del complemento. Se dividen en 4 tipos (que van de IgG1 a IgG4), con funciones significativamente diferentes. IgG1 y 3 y ocasionalmente la IgG4 responden a antígenos proteicos, mientras que la IgG2 responde a antígenos polisacáridos. (54)

El SARS-Cov-2 es muy inmunogénico, siendo el RBD la principal diana para los anticuerpos. Los datos publicados sostienen que el SARS-Cov-2 induce un patrón de respuesta viral clásico, es decir las IgM son las primeras inmunoglobulinas expresadas durante la primera

semana, seguidas de cerca en el tiempo por las IgA, alcanzando su pico 2-3 semanas tras el inicio de los síntomas. Por último, las IgG específicas, denominadas anticuerpos neutralizantes, dirigidas contra el dominio del receptor de la proteína S, son detectables en la mayoría de los individuos dentro de las 2 primeras semanas tras la infección, pero su pico ocurre unos 25 días tras el inicio de los síntomas. Estas IgG específicas perdurarán en suero durante meses sin un descenso significativo. Sin embargo, se ha evidenciado, sobre todo en casos que cursan de forma leve o asintomática, que la capacidad neutralizante del suero sobre el virus comienza a disminuir dentro de los 3 primeros meses. De hecho, dentro de las 6 primeras semanas tras la infección los títulos de IgM comienzan a descender, expresando que, como mínimo en parte, las IgM tiene actividad neutralizante del virus.(55) No hay evidencia, sin embargo, que este descenso tenga relación directa con la posibilidad de reinfección.

3.5.3. Duración de la memoria inmunológica.

La memoria inmunológica es la base de una protección inmune perdurable tras infecciones o tras la vacunación. Los agentes de esta memoria son principalmente las células B de memoria y los anticuerpos, pero también los TCD4⁺ y TCD8⁺ de memoria. La duración de memoria inmunológica es variable y crucial para evitar las reinfecciones. Dan *et al.* 2021, en una estudio longitudinal de 8 meses de duración tras la infección por SARS-Cov-2, concluyeron que, los títulos de anticuerpos IgG neutralizantes decrecían de forma moderada; que los linfocitos TCD8⁺ de memoria tienen una vida media de 3 a 5 meses; los linfocitos TCD4⁺ de memoria, sin embargo, permanecen detectables en el 93 % de los pacientes después de 8 meses, así como las células TCD4⁺h con capacidad especializada para ayudar a las células B o TCD4⁺h foliculares. Las células B de memoria por su parte, siguen aumentado al menos durante 8 meses tras la infección. Dentro de ellas, el isotipo IgG (células B de memoria productoras de IgG) es predominante sobre el IgA. El isotipo IgM parece tener una menor vida media. (56)

3.6. Mutaciones.

Como cualquier virus ARN el SARS-Cov-2 tiene una elevada capacidad de mutación, aunque este virus tiene una capacidad de generación de mutaciones sin precedentes, que ocasiona multitud de variantes evolutivas. Estas variantes son causadas por mutaciones, especialmente en el dominio del receptor de la proteína S (RBD) y en el dominio amino terminal (NTD).

3.6.1. Sistema de nomenclatura Pango.

Las variantes del virus se clasifican actualmente según el sistema de nomenclatura Pango introducido en mayo de 2020 por Rambaut *et al.* que utiliza un marco filogenético para identificar los linajes que más contribuyen a la propagación del virus, así como aquellos que están inactivos.

Esta nomenclatura propone que dichos linajes comiencen por una letra, que inicialmente eran 2, A y B provenientes de los virus inicialmente descritos en Wuhan. Posteriormente a los linajes probadamente descendientes de éstos se les asigna un número, por ejemplo, linaje A.1 o linaje B.2. En una tercera generación se denominarían A.1.1 y los descendientes de éstos A.1.1.1. A partir de aquí el A.1.1.1 pasaría a denominarse con una letra, y sería el C.1 mientras que el A.1.1.1.2 sería el C.2.(57)

3.6.2 Variantes de preocupación.

Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) de EE.UU. las clasifica en variantes de interés (VOI), variantes de preocupación (VOC) y variantes bajo monitoreo (VUM). La consideración de una misma variante como perteneciente a uno u otro grupo es dinámica. Una VOI es aquella con marcadores genéticos específicos asociados a cambios en el RBD que la hace menos sensible a la neutralización por los anticuerpos generados por la infección o tras la vacunación, o a los tratamientos, o le confiere, al menos de forma pronosticada, más transmisibilidad o mayor gravedad de la infección. Son variantes que *podrían requerir* una o más medidas de salud específicas. VOC son, sin embargo, aquellas para las que existe evidencia de una mayor transmisibilidad, casos más graves de enfermedad, reducción significativa de neutralización por anticuerpos, menor efectividad de tratamientos o fallos de detección con métodos diagnósticos. Estas variantes *deben requerir* una o varias actuaciones de salud específicas(10) Hasta la fecha, octubre de 2022 ha habido 5 VOC, *Alpha* (B.1.1.7) Inglaterra Sep 2020; *Beta* (B.1.351) Sudáfrica Sep. 2020; *Gamma* (P.1) Brasil Nov. 2020; *Delta* (B.1.617.2) India, Oct. 2020 y *Ómicron* (B.1.1.529), Sudáfrica Nov. 2021 ; así como 8 VOI: *Épsilon* (B.1.427 y B.1.429), EE.UU. Mar.022; *zeta* (P.2), Brasil, Abr. 2020; *Eta* (B.1.525), Dic. 2020; *Theta* (P.3), Filipinas, Ene. 2021, (B.1.526) EE. UU Nov. 2020; *Kappa* (B.1.617.1), India Oct. 2020; *Lambda* (C.37), Perú, Dic. 2020 y *Mu* (B.1.621), Colombia, Ene. 2021. Actualmente la única variante de preocupación y prevalente es *Ómicron*, no hay variantes de interés y todas las demás han sido “degradadas” a variantes bajo observación. (58) *Ómicron* es la que más puntos de mutación posee con 50 mutaciones, 31 de las cuales se encuentran en

la proteína S, mientras que las previas tenían 22,18,23 y 29 respectivamente. Las variantes tienen además una evolución continua dividiéndose en diferentes linajes, *Ómicron* tiene hasta la fecha 6 linajes identificados: B.1.1.520; BA.1, BA1.1, BA.2, BA.3, BA.4 y BA.5 y formas recombinantes BA.1/BA.2 o XE (59)

3.6.3. Mecanismos de mutación.

Hay varios mecanismos por los cuales las mutaciones pueden alterar las características antigénicas de la glicoproteína S (*Spike*)

1) Cambios físicos en el epítipo. El cambio de la secuencia de aminoácidos puede alterar físicamente el epítipo y disminuir la unión de los anticuerpos neutralizantes. En este sentido, el cambio en la posición E484K con sustitución de glutamato por lisina es de gran importancia, ya que pertenece al sitio de unión de muchos anticuerpos.

2) Incremento en la afinidad por el receptor. La sustitución N501Y incrementa la afinidad de la glicoproteína por el receptor ACE2.

3) Cambios en la glicosilación. Los glicanos son moléculas glucídicas voluminosas con una acción esencial en la protección de los epítipos de reconocimiento en la superficie del virus. La adquisición de nuevos glicanos enmascara al epítipo a la acción de los anticuerpos.

4) Deleciones e inserciones, que alteran también la conformación del epítipo. Las deleciones afectan sobre todo al dominio amino-terminal (NTD) También se han descrito multi-inserciones en este dominio

5) Por último, cambios estructurales alostéricos, mediante los cuales una sustitución de aminoácido fuera del sitio de reconocimiento cambia la conformación del epítipo. (60)

4. LA COVID-19.

4.1. Definición.

Según la definición de la base del tesoro *Medical Subject Headings* (MeSH) de PubMed, la COVID-19 es un desorden viral causado por la infección por el SARS-Cov-2, generalmente caracterizado por fiebre, tos, disnea, estornudos, dolor muscular, temblor, dolor de cabeza y de garganta, pérdida de gusto y olfato y otros síntomas de neumonía viral aguda. En relación con la gravedad de la infección se ha descrito un amplio espectro de complicaciones

asociadas a coagulopatía: coagulación sanguínea, trombosis vascular, distrés respiratorio, convulsiones, infarto de miocardio, ictus, infartos cerebrales múltiples, fallo renal, síndrome antifosfolípido catastrófico o coagulación intravascular diseminada. En jóvenes, se definen síndromes inflamatorios raros, como la Enfermedad de Kawasaki, síndrome de shock tóxico y tormenta de citoquinas. La infección es de transmisión eminentemente respiratoria por pequeñas gotas y aerosoles, desde pacientes enfermos como se ha descrito en apartado anterior.

4.2. Datos estadísticos.

4.2.1. Estadísticas mundiales.

Desde el inicio de la pandemia y hasta el 9 de diciembre 2022 se han comunicado 643,8 millones de infecciones y un total de 6,63 millones de muertes. Lo que supone 1,03 % de los pacientes infectados. En la última semana epidemiológica entre el 28 de noviembre y el 4 de noviembre se comunicaron 2,296.388 casos nuevos y 7.182 nuevas muertes.(61).



Figura 9. Mapa mundial de casos de COVID 19.

Tabla 1. Evolución semestral de casos y defunciones por COVID-19 a nivel mundial(61)

	CASOS CONFIRMADOS / % AUMENTO	FALLECIMIENTOS/ MORTALIDAD.	% AUMENTO DE FALLECIMIENTOS	MORTALIDAD EN EL PERIODO
JUNIO 2020	11,3 mill	0,578 mill/ 2,03%		
DIC 2020	88,9 mill/ 686%	1,96 mill / 2,20 %	172%	1,78 %
JUNIO 2021	183,5 mill/ 106 %	4,00 mill / 2,17 %	104%	2,15 %
DIC 2021	290,7 mill/ 58,4 %	5,46 mill/ 1,88 %	36,5 %	1,36 %
JUNIO 2022	547,5 mill/ 88,3%	6,34 mill/ 1,15%	16,5 %	0,34%
5 DIC 2022	643,8 mill/ 17,5 %	6,63 mill/ 1,03%	4,57 %	0,30%

Primera columna: casos globales totales expresados en millones y aumento con respecto al periodo anterior; Segunda columna: fallecimientos globales totales expresados en millones y mortalidad total; Tercera columna: aumento de mortalidad con respecto al periodo anterior; Cuarta columna: mortalidad del periodo.

Si atendemos a los datos de la tabla anterior, sigue habiendo un gran aumento de casos globales, aunque la mortalidad en los periodos disminuye considerablemente. Según este modelo podríamos estar ante un no muy lejano final de la pandemia o al menos como la hemos entendido hasta ahora, con una mortalidad superior a otros virus endémicos

4.2.2. Datos nacionales.

En España se han contabilizado hasta el 9 de diciembre de 2022, 13,614.807 casos, aunque desde abril 22 se cambió el sistema de contabilidad de estos pasando a contabilizar aquellos casos diagnosticados por reacción en cadena de la polimerasa de ADN (PCR), y realizándose estas pruebas exclusivamente a personas con criterios de vulnerabilidad o relacionadas con ámbitos vulnerables o las que precisan de ingreso hospitalario. Además, el seguimiento de incidencia pasó a realizarse exclusivamente a casos graves u hospitalizados o mayores de 60 años. Se han contabilizado de forma global 116,108 fallecidos. Lo que supone una mortalidad general del 0,85 %. (62)La evolución en cuanto a mortalidad ha sido paralela a la experimentada a nivel mundial, aunque el cambio referido en la cuantificación de los casos ha hecho que se haya documentado un repunte no real de la mortalidad global por periodos.

Tabla 2: Evolución semestral de casos y defunciones por COVID-19 en España (62)

	CASOS CONFIRMADOS TOTALES/	FALLECIMIENTOS/ MORTALIDAD.	% AUMENTO DE FALLECIMIENTOS	MORTALIDAD EN EL PERIODO
JUNIO 2020	0,249 mill	28.300/11,36 %		
DIC 2020	1,928 mill	50.800/2,63 %	79%	1,38 %
JUNIO 2021	3,821 mill	80.875/ 2,11 %	37%	1,58 %
DIC 2021	6,294 mill	89,400/ 1,42 %	9,53%	0,34 %
JUNIO 2022	12,734 mill	107.906/ 0,84 %	17,15 %	0,28 %
9 DIC 2022	13,614 mill	116,108/ 0,85%	7,60	1,01 %

Primera columna: casos globales totales expresados en millones y aumento con respecto al periodo anterior; Segunda columna: fallecimientos globales totales expresados en millones y mortalidad total; Tercera columna: aumento de mortalidad con respecto al periodo anterior; Cuarta columna: mortalidad del periodo.

4.3. Métodos de transmisión

La transmisión del SARS-Cov 2 es mayoritariamente respiratoria, bien por pequeñas gotas (> 5 micras, (μm)) o aerosoles (< 5 μm), en la que la proximidad y la ventilación son factores determinantes en el riesgo de transmisión. La infección ocurriría al entrar en contacto el virus con nariz, boca u ojos. A pesar de que existen estudios *in vitro* que han logrado cultivar virus en aerosoles y superficies horas después de la inoculación, los estudios “de vida real” detectan niveles muy bajos y pocos han aislado virus viable. En los pocos casos en los que se ha indicado transmisión por fómites o por contacto, no es posible excluir la transmisión aérea. Además, el inóculo utilizado en estos estudios *in vitro* es mucho mayor al encontrado muestras reales. La presencia del virus en saliva de pacientes infectados puede indicar la infección de glándulas salivares y la posible contribución de esta vía en la transmisión del virus. No existe evidencia de transmisión fecal-respiratoria, ni tampoco a través de secreción vaginal o semen

El virus tiene una transmisión heterogénea, mientras la mayoría de los infectados no transmite el virus, otros contagiados causan muchos casos secundarios, son los llamados supercontagiadores o eventos de superpropagación. La susceptibilidad a la infección parece depender de la edad. Evaluando la presencia de RNA viral por PCR en tracto respiratorio de contactos estrechos de infectados en Islandia, hubo un 6,7 % de niños menores de 10 años y un

13,7 % en adultos jóvenes infectados, cifras extrapolables a la obtenidas en china 4 % y 17 %. Por otro lado, la presencia de la mutación D614 G en el RNA hace al virus más eficiente(63) La tasa de ataque secundaria (SAR), es decir el número de casos de una enfermedad que aparecen dentro del periodo de incubación entre los contactos susceptibles también ha cambiado con las distintas cepas, siendo superior en *ómicron* que en *delta* y de ésta con respecto a las previas. En nuestro país se ha estimado durante la última ola de la pandemia una SAR del 39 % con la variante *ómicron*, respecto a un 26 % de la *delta* desde pacientes sintomáticos, sin influencia con el estado de vacunación. (64)

4.3.1. Persistencia del virus en aerosoles y superficies.

En condiciones experimentales se cultivó virus viable en aerosoles y superficies tras inocular $10^{5/25}$ y 10^5 partículas infecciosas por mililitro (ml), que corresponden a 22-24 ciclos de replicación viral mediante PCR, valor típico obtenido en muestra nasofaríngeas de personas con la COVID-19. En los aerosoles, después de 3 horas sólo se observó una reducción del 20% de partículas virales viables y en superficies hasta 72 horas después de la inoculación se seguían observando partículas viables. Las superficies donde el virus tiene mayor viabilidad son plásticos y acero. El virus es bastante estable al frío, aunque sensible al calor, inactivándose tras 5 minutos a 70°C. (65) También es sensible a los pH extremos, siendo viable en pH entre 5 y 9. La contribución de la humedad y la radiación solar es incierta.

4.3.2. Eficacia de las medidas de prevención para frenar la transmisión.

Se ha estimado el impacto individual de las medidas de prevención, siendo el mantenimiento de la distancia interpersonal en más de un metro la medida de mayor impacto, seguido de la utilización de mascarillas (cualquiera de ellas) de forma continua o discontinua (en entornos de mayor proximidad), la reducción temporal de los contactos a menos de 15 minutos y el lavado al menos esporádico de manos con jabón o desinfectante.

La utilización de mascarillas reduce la expulsión de gotas y aerosoles infectantes por individuos infectados, por ello su utilización universal reduce la transmisión a partir de paciente asintomáticos o en fase presintomática.

Las mascarillas FFP2 (N95) no han mostrado clara superioridad frente a las mascarillas quirúrgicas en la prevención de la adquisición del virus en trabajadores sanitarios, por lo que éstas son una alternativa válida en caso de no disponer de las primeras. (66)

4.3.3. Periodo de incubación.

Tras la infección, el periodo de incubación, es decir el tiempo desde la infección hasta el desarrollo de síntomas, se ha estimado entre 3 y 8 días. La mayor parte de los estudios para calcularlo se hicieron en abril de 2020 con la cepa original o sus primeras variantes. Sin embargo, las sucesivas variantes del virus han introducido su propio periodo de incubación: 5 días para la *Alpha*, de 4,5 días para la *beta*; de 4,41 días para la variante *delta* y de tan sólo 3,42 días para la variante *ómicron*. La edad y la situación general también inducen variaciones, siendo algo mayor en menores de 18 años con 8,82 días y mayores de 60 con 7,43 días. Aumentando en 1 día por cada 10 años de edad (67)

4.3.4. Periodo de contagiosidad o transmisibilidad.

Es el tiempo en el que una persona infectada puede contagiar a otras, éste ha sido motivo de estudio y debate, siendo difícil de precisar, debido a que una persona asintomática o presintomática puede infectar. Esto ya se supuso desde el inicio de la pandemia, ya que el intervalo serial, o tiempo entre el inicio de la enfermedad en el caso primario y en un caso secundario, era más corto que la suma del periodo de incubación de ambos. La fase presintomática infecciosa varía entre 1-4 días antes del inicio de los síntomas. (68) Para estimar la duración total del periodo infeccioso se ha recurrido clásicamente a las pruebas PCR, exigiéndose la negatividad de éstas para excluir la posibilidad de contagio. No obstante, muy desde el principio de la pandemia quedó demostrado que, tras 7 días de media desde el inicio de síntomas, al menos en casos moderados, los cultivos de muestras de exudado nasofaríngeo eran negativos, siendo el último cultivo viable en el día 12 y esto a pesar de que la PCR seguía siendo positiva durante una media 34 días.(69) Es razonable estimar que el periodo de contagiosidad se sitúa entre 4 días antes y hasta 12 días después, siendo máximo, aunque con variaciones según las variantes, entre el día -1 del inicio de los síntomas y el día + 3 desde el inicio de estos.

4.4. Métodos diagnósticos.

El diagnóstico de la COVID-19 se hace principalmente por reacción en cadena de la polimerasa de ARN (PCR) de SARS-Cov-2, test de antígeno viral (ambos en exudado nasofaríngeo) o test serológicos en sangre.

4.4.1. Test de antígeno viral

Detecta antígenos virales en muestra de tracto respiratorio superior. Sólo se detecta antígeno viral cuando el virus se replica activamente, lo que supuestamente hace a estas pruebas más útiles que la PCR a la hora de considerar a un paciente previamente positivo como no infectante. Tienen una sensibilidad en torno al 63 % real (según la OMS es del 80 %), aunque en pacientes asintomáticos su sensibilidad cae hasta el 36%. La especificidad es indicada como cercana al 100 %. (70) Son pruebas muy rápidas con resultado en 10-15 minutos. Están diseñadas para identificar infecciones más allá de 5 días tras el contagio, que es cuando la replicación viral es suficiente en el tracto respiratorio superior. Son menos sensibles en general que la PCR, sensibilidad que aumenta con la intensidad de los síntomas. La máxima sensibilidad se obtiene los días 1-5 desde el inicio de los síntomas siendo aceptable hasta los 7 días. (71)

4.4.2. Reacción en cadena de la polimerasa de RNA para SARS-Cov 2. (PCR SARS-Cov2)

Necesaria para el confirmar el diagnóstico en caso de negatividad en el test de antígeno; muy utilizada para “rastreo” en contactos de infectados y también para confirmar la “no infectividad”, manejo este último erróneo, aunque muy interiorizado. Es utilizada para identificar la presencia de ARN de virus SARS-CoV-2 en la muestra de exudado nasofaríngeo, aunque es incapaz de determinar la viabilidad de este.

Su sensibilidad es alta, 87,8% y su especificidad casi total, rondando el 100%. Una probabilidad pretest muy alta (sospecha clínica muy alta) con PCR negativa, obliga a su repetición, pues los falsos negativos, aunque raros pueden darse. Las muestras de tracto respiratorio inferior son más rentables que las del tracto superior y entre éstas la eficacia de las muestras faríngeas o nasofaríngeas es la misma.(72)

La realización de la prueba requiere primero de eliminar sustancias acompañantes, dejando ARN viral y material genético del paciente. Entonces como parte fundamental del proceso se ha de hacer la transcripción inversa de ARN mediante acción enzimática para conseguir ácido desoxirribonucleico (ADN). Éste es el que permitirá ser amplificado y copiado en ciclos de amplificación. Los ciclos de amplificación tienen 3 pasos: desnaturalización a alta temperatura para que persista una sola hebra de ADN; emparejamiento, en el que se añaden fragmentos genéticos denominados cebadores o *primers* compuestos de entre 18-24 nucleótidos complementarios con secuencia específicas de ADN y extensión o elongación donde actúa la polimerasa.

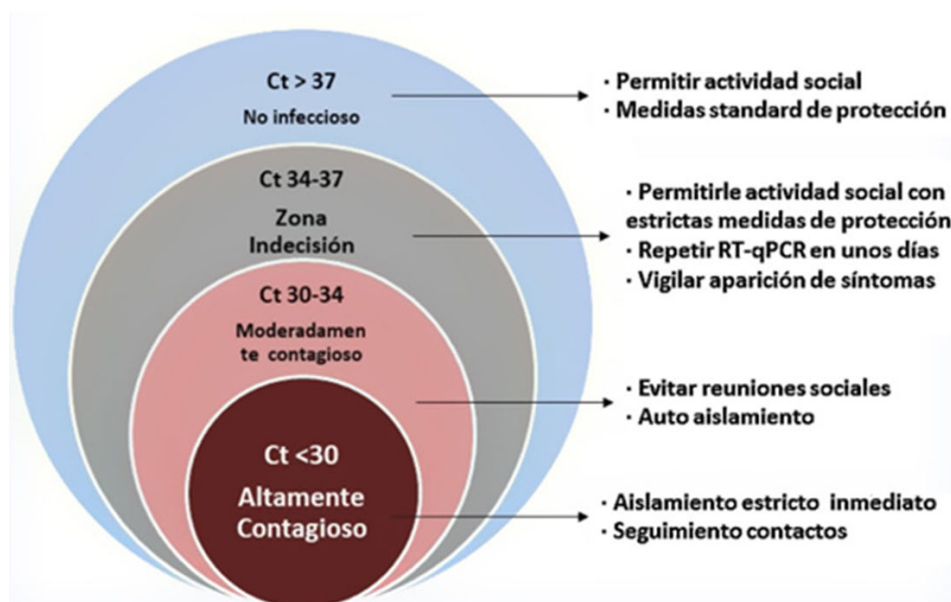
Los ciclos se repiten hasta que el sistema detecta la presencia de la diana molecular o un máximo de 40. La lectura de los resultados llega por la interpretación (por el sistema) de la intensidad de la señal fluorescente de la secuencia genética correspondiente al virus. El umbral de ciclos o *cycle threshold* (Ct) es el número de ciclos en el que la señal fluorescente cruza este umbral.

4.4.2.1 Aplicabilidad del umbral de ciclos para determinar contagiosidad.

Hay controversia sobre la aplicabilidad del umbral de ciclos (Ct) en la valoración de la capacidad infectante de un paciente. *In vitro* se han logrado cultivar virus en muestras con un máximo de 35 Ct para la PCR (aunque sólo en un 3 % de las muestras, subiendo hasta el 8,3 % si los sujetos continuaban sintomáticos). Sin embargo, no se obtiene virus viable en muestras con Ct superior a 30 en pacientes no sintomáticos, incluso algunos estudios no los obtienen con Ct superiores a 24 (73)

A pesar de ello existen dudas sobre cuándo estimar a un paciente sin riesgo de contagiar. Por encima de 37 Ct existe consenso es que no existe transmisibilidad (siempre hablando de caso en evolución); entre un Ct de 34 y de 37 existe indecisión, lo que obligaría a su repetición en el plazo de unos días. Un valor de > 35 se considera entonces valor permisivo para la reincorporación social.(74)

Estratificación del riesgo de contagiosidad según el valor Ct



Tomado de Serrano-Cumplido et al. 2021. (73)

Figura 10. Estratificación del riesgo de contagiosidad según los ciclos de la PCR.

4.4.3. Métodos serológicos.

Los anticuerpos circulantes contra el SARS-Cov-2 pueden ir dirigidos contra la proteína *spike*, *anti-spike* o contra la cápside viral, anti-nucleocápside o totales. Los *anti-spike* son utilizados frecuentemente para evaluar la respuesta inmune a la vacunación, ya que los pacientes vacunados no expuestos al virus salvaje sólo desarrollan este tipo de anticuerpos. Los anticuerpos anti-nucleocápside viral o totales, sólo son positivos en aquellos pacientes que han sufrido la infección. La sensibilidad de éstos varía ampliamente según los estudios desde un 18.4% hasta el 96.1%, con una especificidad más constante entre el 88,9 y el 100 % (72) No son válidos para el diagnóstico de infección aguda, ya que aparecen entre 5-10 días tras el inicio de la infección aguda, en el caso de los IgM y entre 15-21 días en el caso de los IgG.

La Tabla 3 resume la interpretación de las distintas pruebas diagnósticas.

Tabla 3. Interpretación de las pruebas diagnósticas de la infección por SARS-Cov 2

PCR	Ab	Sintomáticos días tras inicio de síntomas	Leves	Graves	Críticos	Asintomáticos días tras la exposición	Asintomáticos exposición desconocida*
+	-	<7	IA	IA	IA	<12 IA	IA
+	+	<7	IA	IA	IA	<12 IA	IA
-	+	<7	IA	IA	IA	<12 IA	IA
+	-	7-14	IR	IA	IA	12-19 IR	IA
+	+	7-14	IR	IA	IA	12-19 IR	IA
-	+	7-14	IR	IA	IA	12-19 IR	IA
+	-	15-50	IP	IA	IA	>55 IP	IA
+	+	15-50	IP	IA	IA	20-55 IP	IA
-	+	15-50	IP	IR	IA	20-55 IP	IA
+	-	> 50	IP	IP	IA	>55 IP	IA
+	+	> 50	IP	IP	IR	>55 IP	IA
-	+	> 50	IP	IP	IR	>55 IP	IA

Adaptada de Soldevila et al 2021. (75)

PCR: reacción en cadena de la polimerasa; Ag: test de antígeno viral; Ab: determinación de anticuerpos anti nucleocápside; IA: Infección aguda en curso con alta probabilidad de transmisión; IR: infección aguda resuelta o en resolución con baja probabilidad de transmisión; IP: infección pasada (siempre y cuando se haya resuelto la clínica) con muy baja probabilidad de transmisión. *La consideración de IA en este grupo se mantendrá durante un plazo de 7 días, luego se considerará IR otros 7 días y después IP

4.5. Clasificación de la COVID-19 y sintomatología habitual

Atendiendo a su gravedad, la COVID 19 puede clasificarse en:

- Infección asintomática o presintomática: las personas que dan positivo en la prueba de SARS-CoV-2 pero que no tienen síntomas consistentes con COVID-19.

- Enfermedad leve: Personas que tienen cualquiera de los síntomas de infección por SARS-Cov-2, pero que no tienen dificultad para respirar o imagen patológica en la radiología.
- Enfermedad moderada: Individuos que muestran disnea, evidencia de enfermedad de las vías respiratorias inferiores mediante la exploración o la imagen, pero que tienen una saturación parcial de oxígeno (SpO₂) $\geq 94\%$ en aire ambiente.
- Enfermedad grave: las personas que tienen uno o varios de los siguientes hallazgos: SpO₂ $< 94\%$ en aire ambiente, una relación presión parcial de oxígeno arterial-fracción de oxígeno inspirado (PaO₂/FiO₂ o PaFi) < 300 milímetros de mercurio (mmHg), una frecuencia respiratoria > 30 respiraciones/min, o infiltrados pulmonares $> 50\%$.
- Enfermedad crítica: Individuos que tienen insuficiencia respiratoria, choque séptico y/o disfunción orgánica múltiple. (76)

Los síntomas en la enfermedad leve incluyen habitualmente varios de los siguientes: fiebre, tos, dolor de garganta, malestar general, dolor de cabeza, dolor muscular, náuseas, vómitos, diarrea, pérdida del gusto y del olfato. A lo que se suma la disnea en los pacientes moderadamente afectados. Su frecuencia y gravedad ha cambiado dependiendo de la variante circulante. Con la variante *ómicron* los síntomas predominantes ($> 50\%$) son dolor de cabeza, rinorrea, estornudos y dolor de garganta.

Síntomas menos frecuentes ($\leq 50\%$ de los casos) consisten en tos persistente, dolor articular, escalofríos, fiebre (más frecuente entre no vacunados) dolor muscular, náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, ronquera y nueva pérdida de olfato.

Síntomas raros ($< 10\%$) incluyen tumefacción de glándulas salivares, dolor torácico, pulso irregular, disnea, exantema, delirio y confusión.(77)

La disnea es habitualmente expresión de afectación de parénquima pulmonar, aunque también puede ser expresión de complicación trombótica asociada con afectación de arterias pulmonares o cardíacas

4.5.1. Importancia de la infección asintomática y presintomática.

El porcentaje de pacientes que permanece verdaderamente asintomático a lo largo del curso de la infección es variable y no está completamente definido. Se ha evidenciado además que la carga viral en el tracto respiratorio superior de estos pacientes es comparable a la de pacientes sintomáticos, por tanto, el impacto en la propagación de la enfermedad que tienen es

enorme. En un metaanálisis realizado en 2021 sobre un total de casi 30 millones de personas incluidas testadas al azar, se indica que el porcentaje de individuos positivos es del 0,25 % siendo mayor entre personas institucionalizadas en residencias o el personal de éstas 4,52 %, personas que viajan en avión o cruceros 2,02 % y mujeres embarazadas 2,34 %. Mientras en la evaluación de contactos estrechos es del 1,46 % y en los trabajadores sanitarios o pacientes hospitalizados del 0,75 % (78). Sin embargo, el porcentaje de pacientes asintomáticos entre los positivos es mucho mayor, un 48 % son asintomáticos al diagnóstico. Estos porcentajes son más bajos entre mayores de 65 años (19,7 %) en comparación con menores de 18 años (46,7 %) siendo también mayores en embarazadas. (52,9 %) Un 35 % de estos pacientes nunca desarrollarán síntomas en la evolución de la enfermedad. (79)

4.6. Hallazgos en las exploraciones complementarias.

4.6.1. Hallazgos analíticos.

Al inicio de la pandemia se describieron hallazgos analíticos muy sugestivos de infección, posteriormente relacionados muchos de ellos con la progresión de la enfermedad.

Como alteraciones más frecuentes de la hematimetría es muy típica la linfopenia, relacionada con la gravedad del cuadro, junto a ésta, aumento moderado del número de neutrófilos y diversos grados de trombocitopenia.

En el estudio de coagulación, son frecuentes la prolongación del tiempo de protrombina (TP) junto al tiempo de tromboplastina activada (TTPa) y elevación de dímero D (DD)

Elevación de marcadores inflamatorios, como la velocidad de sedimentación globular (VSG), la elevación de la proteína C reactiva (PCR), elevación de procalcitonina, de ferritina e IL 6.

Clásicamente se describe un aumento de enzima láctico deshidrogenasa (LDH) como marcador muy sugestivo de infección y relacionada con la afectación pulmonar. También se alteran con frecuencia, la creatinín quinasa (CK), alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST), bilirrubina, creatinina, así como disminuyen los niveles de albúmina, como expresión de afectación de otros órganos. (80,81).

También están descritas alteraciones en moléculas mucho más específicas, pero no accesibles para su determinación de forma generalizada. Éstas incluyen, receptor activador de peroxisomas (PPAR), D arginina, D-ornitina, enolasa neuro-específica (NSE), proteína

surfactante D, kineurina, receptor desencadenante, *triggering*, expresado en células mieloides (TREM)1 y 2, neprilisina, péptidos natriouréticos (NP), ADAMTS13, factor activador del plasminógeno-1 (PAI) y otros muchos (82)

Tabla 4. Biomarcadores analíticos y significación clínica en la COVID-19

	Biomarcador	Significación clínica.
Función pulmonar	NSE LDH, AST Proteína D de surfactante, Angiotensina-2, TREM-1, TREM-2, Thiol, Ferritina, LDH Recuento plaquetario, ratio neutrófilos/linfocitos, PCR, D dímero, ferritina kinurenina, p-cresol sulfato. PPAR, D-arginina, D-ornitina, TRP, alfa linoleico	disnea mortalidad durante el ingreso, VMI prolongada gravedad desarrollo de SDRA supervivencia en intubados VMI prolongada fibrosis
Inflamación e infección	PTC. Recuento neutrófilos. Ratio neutrófilos/linfocitos, Subpoblaciones linfocíticas Cd3+, Cd4+, Cd8+, Cd25+, Cd 127+, células NK.	gravedad, mortalidad evolución, mortalidad gravedad, mortalidad gravedad, mortalidad
Función cardiovascular	NPs, troponinas. MR-proADM CK-MB, mioglobina, D-dímero, BNP, NT-proBNP, ratio neutrófilos/linfocitos	evento cardiovascular, inflamación, mortalidad supervivencia pronóstico.
Coagulación y hemostasia	D-dímero. Fibrinógeno. SVCAM-1, FvW, Trombomodulina, STNFRI, HS, CDb9, PAI-1, Alpha-2 antiplasmina. FVW, ADAMTS13. Disfunción endotelial	mortalidad hiperinflación, gravedad gravedad mortalidad gravedad del daño pulmonar
Metabolismo	HDL colesterol LDL colesterol Vitamina A. CAMP Hormonas tiroideas	riesgo de hospitalización inflamación desarrollo de SDRA, mortalidad mortalidad gravedad, mortalidad
Manifestaciones neurológicas	GFAP, Nfl, tau, S100B, NSE, marcadores inflamatorios. D.dímeros,LDH, VSG, PCR, Linfocitos, Plaquetas, Creatinina	inflamación, gravedad ocurrencia de ACVA.
Función hepática y renal	Urea 11-dehidro-bromboxano B2, 8-hidroxi.2'-deoxiguanosina. L-FABT N-acetil-Beta-D. Glucosaminidasa. B2-microglobulina. Alfa1 microglobulina, L-FABP PCT, Sat O2, Nitrógeno ureico. Creatinina Urea sangre, Albúmina, albúmina libre, neutrófilos. Linfocitos, HCM	riesgo hospitalización hiperinflamación daño agudo renal daño agudo renal, mortalidad mortalidad gravedad

Adaptada de Battaglini et al. 2022.(82)

ADAMTS, desintegrina y metaloproteinas con función de trombopodina, **AST**, aspartato aminotransferasa, **AMPc**, monofosfato cíclico de adenosina, **BNP**, péptido natriurético cerebral **CD**, diferenciación de grupos, **CK-MB**, creatina quinasa, **CV**, cardiovascular, **FVW**, Factor von Willebrand, **GFAP**, proteína ácida fibrilar glial, **HDL**, lipoproteínas de alta densidad, **HS**, heparán sulfato, **L-FABP**, proteína fijadora de ácidos grasos de tipo hepático, **LDH**, lactato deshidrogenasa, **LDL**, lipoproteínas de baja densidad, **MR-proADM**, proadrenomedulina de región media, **Nfl**, polipéptido ligero de neurofilamento, **NK**, células *natural killer*, **NP**, péptidos natriuréticos, **NSE**, enolasa neuro-específica, **NT-proBNP**, Pro-hormona N Terminal del BNP, **PAI**, inhibidor activador del plasminógeno, **PCR**, C- proteína reactiva **PCT**, procalcitonina, **PPAR**, receptor activador de peroxisomas, **SDRA**, síndrome de distrés respiratorio agudo del adulto **STNFRI**, receptor I del factor de necrosis tumoral soluble, **sVCAM-1**, molécula de adhesión a células vasculares 1, **TREM**, receptor gatillo (*triggering*) expresado en células mieloides, **TRP**, receptor transitorio de canal potencial, **VMI**, ventilación mecánica invasiva, **VSG**, velocidad de sedimentación globular.

4.6.2. Semiología en pruebas de imagen.

Los hallazgos radiológicos están muy bien descritos, y se superponen con los de otras infecciones víricas incluidas las causadas por otros coronavirus humanos, SARS-Cov y MERS-Cov, virus de influenza A o H1N1 y otros virotipos de influenza; y lesiones pulmonares agudas por reacciones a medicamentos y enfermedades del tejido conectivo.

4.6.2.1. Radiología simple.

Los hallazgos de COVID-19 en las radiografías de tórax varían, desde normales en las primeras etapas, hasta opacidades pulmonares unilaterales o bilaterales, con preferencia por lóbulos inferiores y campos periféricos. Un 50 % de los pacientes que después desarrollarán neumonía por SARS-Cov-2, tienen una radiografía normal durante la primera semana. La afectación inicial aparece en forma de opacidades en intersticiales en vidrio deslustrado en localizaciones descritas con evolución a infiltrados parcheados bilaterales con localización también medial, de tipo mixto (reticulares y micronodulares) que confluyen progresivamente en progresión a vértices. Puede haber derrame pleura sobre todo fases avanzadas.(83)

4.6.2.2. Tomografía computarizada.

La tomografía computarizada (TC) es mucho más sensible en las fases iniciales, con hallazgos objetivables durante los primeros 4-5 días tras el inicio de los síntomas. A pesar de ello, la TC es normal hasta en un 10,6 % de los pacientes sintomáticos, incluso en fases avanzadas de la enfermedad. Son frecuentes (> 70 % de los TC con anomalías) las opacidades en vidrio deslustrado, la congestión vascular y la afectación pulmonar de bases y de campos posteriores. Menos frecuentes (descritas entre 10-70 % de los TC) consolidaciones con imagen de broncograma (40 %), opacidades lineales (40 %), árbol en brote (35 %) engrosamiento septal (49 %) o pleural (34 %), incluso bronquiectasias (24%). En cuanto a la distribución junto a la habitual, se describe: unilateral (15%), multifocal (63%), difusa (26 %), afectación de lóbulos medios o superiores (49-55 %) y localización central y periférica (36 %).(84)

4.6.2.3. Ecografía pulmonar.

Ha sido propuesta como la prueba más sensible para detectar precozmente afectación pulmonar por la infección y con supuesta implicación pronóstica. Sin embargo, su peso real en el diagnóstico o pronóstico de la infección en la práctica clínica habitual es escaso, debido

probablemente, al rápido desarrollo de métodos diagnósticos fiables y a la necesidad de exposición prolongada del explorador que realiza la prueba a la fuente de la infección.

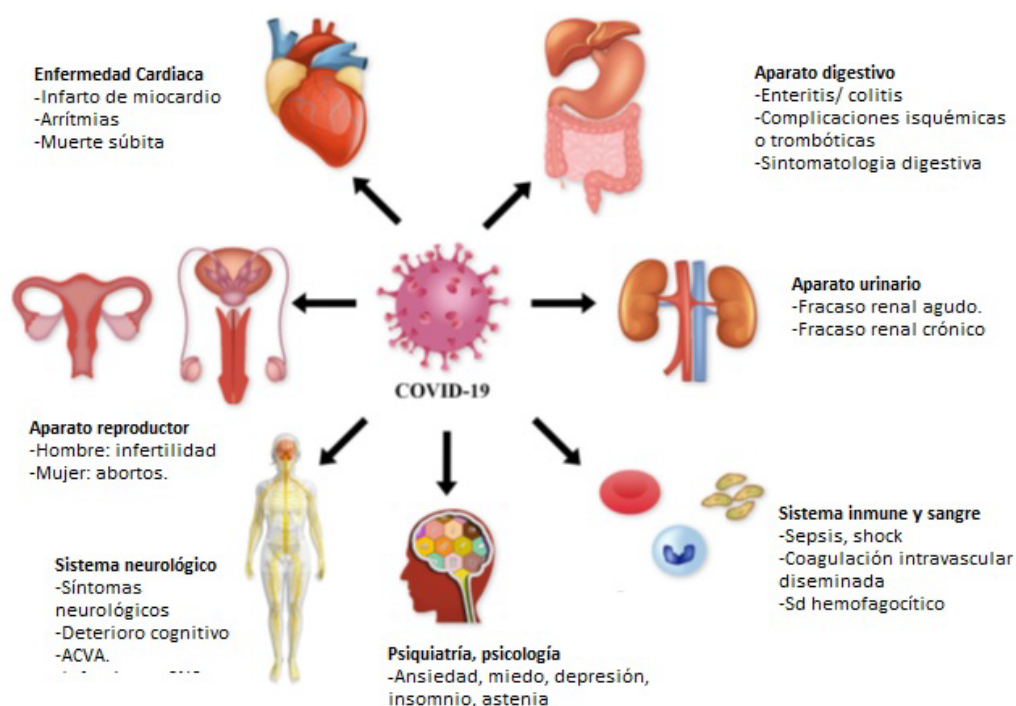
Los hallazgos más frecuentes, y por tanto más sugestivos de enfermedad son la presencia de al menos 3 líneas B (39 %), habitualmente confluentes, las consolidaciones subpleurales (30 %), siendo estos dos los que implican mayor gravedad, y el derrame pleural uni o bilateral (44%)(85)

4.7. Afectación extrapulmonar y complicaciones agudas relacionadas.

4.7.1. Afectación por órganos y sistemas.

4.7.1.1. Afectación renal.

El riñón es uno de los órganos más frecuentemente afectados en la COVID-19. El daño renal se caracteriza sobre todo por afectación tubular con por aumento de creatinina sérica y nitrógeno ureico, así como proteinuria moderada. Su frecuencia es mayor en pacientes graves, aunque muy variable según los estudios.



Adaptada de Zheng KI et al 2020.(86)

Figura 11. Afectación extrapulmonar y complicaciones por la COVID-19.

4.7.1.2. Afectación cardiaca.

La afectación cardiaca se manifiesta de múltiples formas, insuficiencia cardiaca, infarto agudo de miocardio (IAM), pericarditis, derrame pericárdico o la ocurrencia de arritmias, ya sea de forma aislada o dentro de una afectación sistémica. En un 20 % de pacientes se identifica un aumento de Nt-proBNP y en un 12 % de pacientes sin enfermedad coronaria conocida presentan aumento de Troponina I (TnI) o evento isquémico agudo durante el ingreso. Hasta un 44 % de los pacientes fallecidos tenían elevación de TnI.

4.7.1.3. Afectación del sistema nervioso.

La afectación del sistema nervioso central (SNC) se manifiesta en forma de cefalea, discinesias, alteración del nivel de consciencia, epilepsia y por supuesto enfermedad cerebrovascular.

Por afectación del sistema nervioso periférico en forma de neuralgia, pérdida de gusto u olfato y del apetito y por afectación de sistema musculo esquelético.

4.7.1.4. Afectación hepática.

La disfunción hepática, también muy frecuente y expresada como aumento de enzimas de citólisis, bilirrubina, LDH y aumento tiempo de protrombina. Una afectación que es más intensa entre los pacientes graves o críticos y menos en pacientes leve o moderadamente enfermos.

4.7.1.5. Afectación gastrointestinal.

La afectación gastrointestinal está englobada dentro de la afectación inicial por la infección con base en la elevada susceptibilidad de las células del epitelio digestivo al SARS-Cov-2 por la elevada densidad en la que sus tejidos expresan el ACE2r

4.7.1.6. Afectación hematológica y enfermedad tromboembólica venosa.

En cuanto a las anomalías hematológicas, son muy frecuentes (como se ha comentado previamente), las citopenias, expresión del daño directo del virus y de la migración las células al tejido pulmonar. (86)

Tiene una importancia crucial, la elevadísima frecuencia de enfermedad tromboembólica venosa o arterial sobre todo en pacientes gravemente enfermos.

Hay datos muy significativos, como que, a pesar de profilaxis tromboembólica estándar, durante la primera fase de la pandemia, hasta un 59% de los pacientes ingresados en unidad de cuidados intensivos, desarrollaron alguna manifestación de enfermedad tromboembólica venosa (ETV) a lo largo de un periodo de seguimiento de 15 días, cursando en solo un 34% de los casos de forma sintomática. Debido a este riesgo, el manejo de esta patología cambió de forma radical, con indicación generalizada, salvo contraindicación de anti coagular a pacientes grave o críticamente enfermos.

4.7.1.7. Otros órganos implicados.

Se describen además con frecuencia, alteraciones endocrinas, hipo e hipertiroidismo y alteraciones dermatológicas en forma de exantemas morbiliformes, urticariales, libedo-reticulares, vesiculares y necróticos. Las alteraciones psiquiátricas incluyen ansiedad, trastornos del sueño y depresión.

4.7.2. Fisiopatología del daño.

Existe un mecanismo multifactorial en la fisiopatología de la toda esta afectación extrapulmonar, variable en cuanto al peso relativo de los distintos factores causales según el órgano afectado. Predomina la toxicidad directa del virus sobre el endotelio microvascular, el estado de hipercoagulabilidad e hiperinflamatorio y el daño relacionado con la expresión como epifenómeno de la hipoxia y la hipotensión de casos graves.

4.7.2.1. Respuesta hiperinflamatoria o tormenta de citoquinas.

Los pacientes hospitalizados con COVID-19 severo muestran niveles muy elevados en suero de IL 2, IL6, IL7 e IL10, así como de factor estimulante de colonias de granulotitos (G-CSF), interferón gamma (INF γ), proteína 10 inducida por INF γ (CXCL10), proteína quimiotáctica de monocitos 1 (MCP-1) y proteína inflamatoria de macrófagos 1 alpha (MIP1 α). Todo ello induce a pensar que existe una respuesta hiperinflamatoria desencadenada por el SARS-Cov-2 con una liberación masiva de citoquinas inflamatorias, más conocida como “tormenta de citoquinas”. Esos mediadores inflamatorios también provocan una hiperpermeabilidad vascular y estimulación endotelial, todo lo cual ocasiona finalmente daño tisular a distintos niveles, incluido el síndrome de distrés respiratorio agudo del adulto (SDRA) a nivel pulmonar, que lleva al fracaso multiorgánico, como causa muy frecuente de fallecimiento en pacientes graves.(87) En el tejido pulmonar de pacientes gravemente afectados por COVID-19 se ha evidenciado un reclutamiento de monocitos y macrófagos, que secretan

citoquinas proinflamatorias e inducen la apoptosis de neumocitos a través de la liberación de $\text{INF}\gamma$ y de $\text{TNF-}\alpha$, además de inducir permeabilidad capilar y reclutamiento de neutrófilos cuya degranulación excesiva, ocasionaría daño permanente de neumocitos y células endoteliales (88)

4.7.2.2. Hipercoagulabilidad.

Las autopsias de fallecidos por COVID-19, identifican microtrombos que habían cursado asintomáticos en cerebro, corazón, hígado y riñones. La fisiopatología de base incluye la activación del endotelio, plaquetas, monocitos y posiblemente del complemento mediada por citoquinas, patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP) y a daño (DAMP). Las células endoteliales activadas, reclutan neutrófilos que inducen la vía de la coagulación por contacto (vía intrínseca) y amplifican la mediada por las plaquetas. El factor tisular (factor III de la coagulación) expresado por los monocitos y células endoteliales en respuesta a las citoquinas inflamatorias pone en marcha la vía extrínseca de la coagulación promoviendo el paso de protrombina a trombina y ésta el paso de fibrinógeno a fibrina resultando en daño microangiopático y tisular.(89)

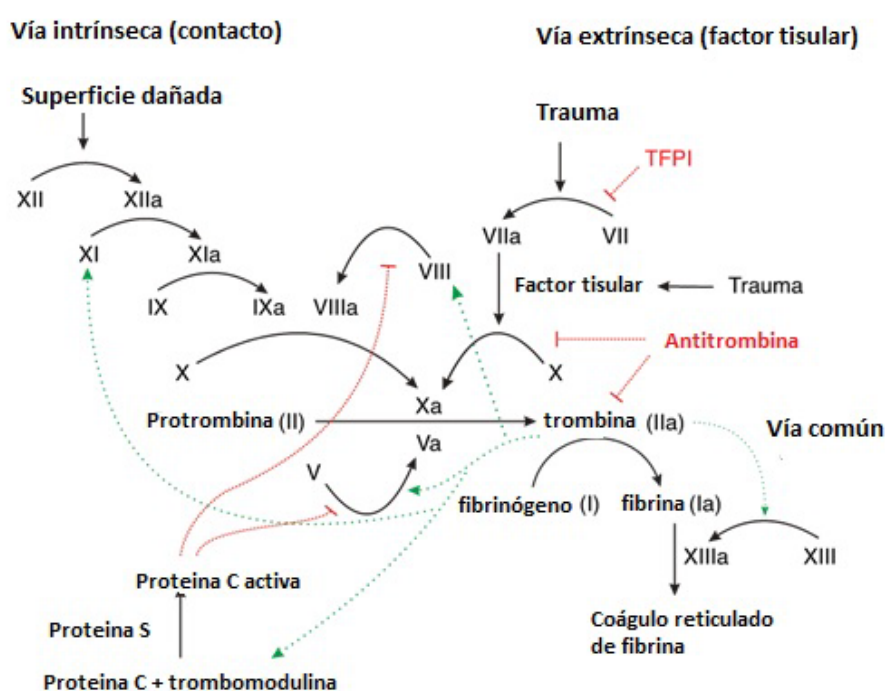


Figura 12. Visión esquemática de las vías de la coagulación.

4.7.3. Síndrome de distrés respiratorio agudo del adulto (SDRA)

El SDRA ocasionado por el SARS-Cov-2 está caracterizado por un daño agudo e inflamatorio de la membrana alveolocapilar pulmonar, asociado a aumento de permeabilidad vascular. Característicamente origina un aumento marcado de la complianza pulmonar con respecto al SDRA clásico. Se compromete con ello el intercambio alveolocapilar causando hipoxemia. A nivel anatomopatológico se evidencia la formación de membranas hialinas, secundarias al depósito de líquido rico en proteínas en el intersticio y espacio alveolares, así como frecuente trombosis intracapilar. En este escenario se compromete además la estabilidad por el surfactante, lo que provoca el colapso alveolar.(88) La proporción de pacientes con COVID-19 diagnosticados de SDRA según criterios oximétricos (PaO₂/FiO₂ entre 100 y 300) varía entre 20 y 67% de los pacientes con necesidad de ingreso hospitalario y por supuesto el 100 % de los paciente con necesidad de intubación orotraqueal (IOT) y ventilación mecánica (VMI).(90)

4.8. Alternativas terapéuticas.

Al inicio de la pandemia, la desesperación por la ausencia de alternativas reales específicas hizo que se utilizasen de forma muy extendida tratamientos con indicación en otras patologías, con base supuestamente en la fisiopatología de la infección. Así se utilizaron, antivirales con especificidad contra el virus de la inmunodeficiencia adquirida humana (VIH), como lopinavir/ritonavir o contra el ébola como remdesivir; antipalúdicos, como hidroxiquina; antibióticos como azitromicina o interferón β 1b, por poner ejemplos. Su utilizad fue evaluada por el ensayo internacional y multicéntrico promovido por la OMS, ensayo *solidarity*, concluyéndose que ninguna de las drogas reducía la mortalidad de forma global o en alguno de los subgrupos de pacientes, como tampoco la necesidad de ventilación mecánica o la duración de la hospitalización. (91)

La terapia farmacológica contra la COVID-19 tiene hoy tres pilares fundamentales, antivirales y anticuerpos monoclonales con actividad antiviral, inmunomoduladores de la respuesta inflamatoria y terapia antitrombótica.

4.8.1 Antivirales y anticuerpos monoclonales con actividad antiviral.

Las alternativas con probada eficacia frente a la variante predominante actual son en orden de preferencia:

4.8.1.1. Nirmatrelvir potenciado con ritonavir (Paxlovid®)

Se trata de un inhibidor oral de la proteasa M del virus. Ha demostrado actividad *in vitro* contra todos los coronavirus que infectan humanos. (92) En el estudio pivotal EPOIC-HR, nirmatrelvir potenciado con ritonavir, redujo el riesgo de hospitalización o muerte en un 89 % en comparación con placebo. (93) Se recomienda de forma precoz, dentro de los 5 días desde el inicio de los síntomas y durante 5 días, en pacientes infectados por SARS-Cov-2 de más 12 años y más 40 kg de peso que se encuentran en riesgo alto de progresión a enfermedad grave. La dosis recomendada es nirmatrelvir 300 mg/ritonavir 100 mg dos veces al día. A pesar de su supuesta efectividad, tiene un elevado número de interacciones farmacológicas que deben chequearse antes de su uso. (94)

4.8.1.2. Remdesivir (veklury®)

A pesar de los resultados del estudio *SOLIDARITY*, en su estudio pivotal, ACTT-1 remdesivir disminuyó en 5 días el tiempo hasta la recuperación de pacientes mayores de 12 años. Estos resultados convirtieron a remdesivir en el primer antiviral autorizado por la Agencia Europea del medicamento (EMA) para el tratamiento de la COVID-19. (95) Posteriormente el estudio PINETREE determinó que la utilización de remdesivir de forma precoz en pacientes de riesgo, disminuía un 87% el riesgo relativo de hospitalización o muerte en comparación con placebo. Pese a que no ha sido estudiado con las variantes más recientes, los resultados del anterior estudio han hecho que remdesivir esté actualmente entre las alternativas terapéuticas. (96) La dosis recomendada es de 200 mg intravenosos (iv) el primer día, seguidos de 100 mg iv. los días 2 y 3. (94)

4.8.1.3. Bebtelovimab

Es un anticuerpo monoclonal que se une de forma específica a la proteína S del SARS-Cov-2. Los estudios *in vitro* indican que tiene actividad contra las distintas variantes, incluidas *ómicron*. Se indica para el tratamiento de personas de 12 o más años, con enfermedad leve o moderada, aunque con riesgo de progresión a enfermedad grave, sólo si tanto Paxlovid®, como Veklury® no están disponibles o no son apropiados y siempre de forma precoz durante los 7 primeros días tras el inicio de los síntomas. Esto a pesar de que su estudio pivotal aún se encuentra en fase 2. Se recomienda una dosis única de 175 mg iv. (94)

4.8.1.4. Molnupiravir (lagevrio®)

Es un profármaco de la beta-D-N4-hidroxicitidina (NHC), un ribonucleótido con actividad contra el SARS-Cov-2 en ensayos clínicos. En el ensayo clínico MOVE-OUT, completado antes de la aparición de *ómicron*, molnupiravir redujo el riesgo de hospitalización o muerte en un 31% comparado con placebo. Con respecto a la variante *ómicron*, molnupiravir acelera de forma significativa su aclaramiento sin efectos secundarios graves. (97) Tiene las mismas indicaciones que nirmatrelvir/r y remdesivir, pero sólo si éstos no están disponibles. Debe iniciarse en los 5 primeros días tras el inicio de los síntomas. Se administra vía oral a dosis de 800 mg dos veces al día durante 5 días. Está contraindicado en embarazadas.

4.8.2. Inmunomoduladores de la respuesta inflamatoria.

4.8.2.1. Dexametasona

En varios ensayos, pero sobre todo en el estudio RECOVERY se evidencia que la dexametasona mejora la evolución y reduce mortalidad de pacientes hospitalizados que requieren oxígeno suplementario. (98) La dosis recomendada es de 6 mg una vez al día durante un máximo de 10 días. No está indicada en otras situaciones o gravedad de la enfermedad (como sujetos no hospitalizados o sin necesidad de oxígeno) en los que su uso puede ser contraproducente, incluso se ha evidenciado un aumento de mortalidad a 90 días.(99) La eficacia de otros corticoides como prednisona, metilprednisolona o hidrocortisona, no ha sido suficientemente evaluada.

4.8.2.2. Inhibidores de la interleukina 6.

Al ser una de las citoquinas inflamatorias liberadas en gran cantidad por la infección por el SARS-Cov-2, se hipotetiza que su modulación puede reducir la respuesta inflamatoria. Son 3 fármacos, dos de ellos anticuerpos monoclonales contra el receptor de IL-6, tocilizumab y sarilumab y un tercero bloqueante directo de IL-6, siltuximab. Sin embargo, sólo los dos primeros se han demostrado probado beneficiosos. Ambos se recomiendan para pacientes hospitalizados por COVID-19 y que requieren oxígeno suplementario, administrados en una única dosis de 600 mg iv y sólo en combinación con dexametasona, de hecho, se recomienda valorar previamente la respuesta a esteroides antes de su uso. No hay evidencia del beneficio de una segunda dosis. Los resultados de los estudios REMAP-CAP y RECOVERY demuestran que tocilizumab tiene un modesto beneficio en la supervivencia de un subgrupo de pacientes, gravemente enfermos, que empeoran rápidamente y con progresiva necesidad de O₂

suplementarios. (100) En caso de no disponer o no ser recomendado el tocilizumab, se puede utilizar sarilumab (400 mg iv.)

4.8.2.3. Inhibidores de la Janus Kinasa (JAK)

Tanto baricitinib como tofacitinib han mostrado mejorar el pronóstico en cuanto a supervivencia de pacientes hospitalizados por COVID-19. El mecanismo principal consiste en interferir la fosforilación de las STAT 1 y 2 esenciales en la respuesta inflamatoria, además, sobre todo baricitinib tiene un efecto teórico antiviral directo al interferir la endocitosis viral. Se recomiendan de nuevo en pacientes hospitalizados con necesidad de oxígeno suplementario, en combinación con dexametasona. Esta recomendación está basada tanto en el estudio RECOVERY(101) como en el COV-BARRIER(102) para baricitinib como en el estudio STOP-COVID(103) para tofacitinib, En todos ellos, el beneficio en la supervivencia es mayor en pacientes que precisan de ventilación mecánica no invasiva (VMNI) o cánulas de alto flujo. Baricitinib se recomienda a dosis entre 4 y 1 mg diarios, dependiendo de la función renal y tofacitinib 10 mg dos veces al día, ambos durante un máximo de 14 días o hasta el alta hospitalaria.

Se encuentran actualmente en evaluación los inhibidores del factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (inhibidores de GM-CSF), lenzilumab, mavrilimumab, namilumab y otilimab.

El resto de las alternativas terapéuticas, o no se recomiendan o no hay suficiente evidencia para recomendar su uso, caso por ejemplo, del plasma hiperinmune de personas recuperadas, de los inhibidores de IL-1, la fluvoxamina, la colchicina y una gran variedad de anticuerpos monoclonales contra el SARS-Cov-2 eficaces contra la variante original, pero con una eficacia muy reducida sobre la variante predominante actual.(94)

4.8.3. Terapia antitrombótica

Resumen de recomendaciones actuales.

Se recomienda que los pacientes con COVID-19 que tenga tratamientos anticoagulantes o antiagregantes por una indicación previa a la COVID-19, la mantengan, salvo contraindicación.

NO se recomienda el screening en busca de trombos a pacientes hospitalizados por COVID-19 sin síntomas ni signos de trombosis, sólo por el hecho de tener marcadores elevados.

Se recomienda, sin embargo, el tratamiento anticoagulante en caso de alta sospecha de trombosis en pacientes con COVID-19 incluso sin haber realizado prueba de imagen para su confirmación o cuando las pruebas de imagen no son accesibles

No está recomendado el tratamiento anticoagulante o antiagregante en pacientes con COVID-19 no hospitalizados, como tampoco el uso de profilaxis antitrombótica con heparinas tras el alta hospitalaria, salvo indicación específica adicional para ello.

Se recomienda la profilaxis con heparina, salvo contraindicación, a todos los pacientes hospitalizados por COVID-19

En pacientes con Dímero D por encima del valor normal y que requieren oxígeno suplementario, pero no a alto flujo y que no presentan un elevado riesgo de sangrado, se recomienda el tratamiento con dosis anticoagulantes de heparina, preferiblemente de bajo peso molecular. En este caso el tratamiento debe continuarse durante 14 días o hasta el alta o su paso a una unidad de cuidados intensivos (UCI).

En pacientes en UCI y en embarazadas, sin embargo, sólo se recomienda la dosis anticoagulante de heparina cuando hay diagnóstico confirmado de enfermedad tromboembólica venosa (ETV).(94)

4.9. Profilaxis

Fundamentalmente mediante la inmunización activa a través de la vacunación o pasiva preexposición, con la utilización de anticuerpos monoclonales contra el virus.

4.9.1. Profilaxis preexposición.

La única recomendada es con la combinación de dos anticuerpos monoclonales, Tixagevimab 300 mg con cligavimab 300 mg (Eusheld®) en dos dosis sucesivas intramusculares de 3 ml. En España son candidatos los pacientes mayores de 12 años y más de 40 kg con patologías que cursan con un alto grado de inmunodepresión, que no han tenido contacto reciente con el SARS-Cov-2 ni padecido previamente la enfermedad y que no responden adecuadamente a la vacunación. Comprenden los receptores de trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) o de terapias celulares CART-T en tratamiento inmunosupresor o que tengan enfermedad de injerto contra huésped independientemente del tiempo desde el TPH; receptores de trasplante de órgano sólido; inmunodeficiencias primaria sin respuesta probada a la vacunación; tratamiento inmunomodulador biológico como los

antiCD20, en los 6 meses antes de la primer vacunación, que puedan haber ocasionado una respuesta inadecuada a la misma; cáncer de órgano sólido en tratamiento citotóxico; personas con muy alto riesgo de progresión que tienen contraindicada la vacuna por alergia. (104)

4.9.2. Vacunación. Opciones disponibles.

En un esfuerzo de investigación coordinada a nivel mundial sin precedentes se consiguieron desarrollar vacunas contra el SARS-Cov-2 en un tiempo récord. En tan sólo un año desde el inicio de la pandemia estaban aprobadas y listas para su distribución. Varias de las cuales, las de más amplio uso, fueron desarrolladas con una plataforma de vacunación novedosa, los ácidos nucleicos, ARN mensajero (ARNm). Estas plataformas consisten en moléculas de ARN mensajero no replicativo, recubiertas de una capa de nanopartículas lipídicas que lo protegen de la degradación, pero lo hace susceptible a su inclusión en las células musculares. Dentro de estas células el ARN codifica la proteína del virus, en este caso la proteína pico (*spike*) o proteína S, que es expresada en la superficie celular, dando lugar a la respuesta inmune. Dado que el ARN en sí no es inmunógeno, la vacunación puede repetirse con garantías de no desarrollar anticuerpos que destruyan el ARN antes de que pueda cumplir su función.

Las vacunas disponibles actualmente son.

4.9.2.1. BNT 162B2- BioNTech/Pfizer. Comirnaty®

Vacuna con plataforma de ARNm estabilizada con una nanopartícula lipídica. El ARNm codifica la proteína S “pico”. Autorizada por la EMA el 21 de dic. de 2020. La efectividad reportada tras la 2 dosis con cepa original es del 92 % para infección, 94 % para infección sintomática, 87 % para hospitalización, 92 % para enfermedad grave. Su efectividad para prevenir infección cae con la variante *delta* hasta 87,9 %

4.9.2.2. ARNm-1273- Moderna. Spikevax®

Vacuna conceptualmente similar. El ARNm codifica al antígeno S-2p (incluye: la proteína S, su lugar de anclaje a la membrana viral y el sitio de unión S1-S2). Autorizada por la EMA el 6 de enero de 2021. En cuanto a la efectividad con las distintas variantes, al igual que la de Pfizer, no hay reducción con la variante británica, reducción moderada frente a variante sudafricana y con probada actividad frente a la *delta*. Moderna ha presentado datos de una nueva vacuna ARNm- 1273-351 con actividad multivariante y excelentes resultados en

cuanto a neutralización de variantes *beta*, *delta* y *PI*, que podría incluirse en el futuro en una vacuna. No datos establecidos aún contra *ómicron*.

4.9.2.3. ChAdOx1- Oxford/Astra Zeneca (Astra-Zeneca Covid 19 vaccine) Vavzevria ®.

Vacuna que utiliza virus modificados sin capacidad replicativa como plataforma el ChAd (adenovirus de chimpancé) El vector incluye el codón optimizado para la proteína S del SARS-Cov-2. Amplia experiencia en la utilización de este vector para administrar vacunas. Utilizada en anterior coronavirus MERS-CoV. Demostrando persistencia de inmunidad 1 año. Autorizada por la EMA el 29 de enero de 2021. La aparición en varios países de procesos de trombosis, algunos combinados de trombosis y trombocitopenia tras la administración de esta vacuna, hizo que las autoridades suspendieran temporalmente el empleo de esta vacuna por un principio de precaución. La agencia europea volvió a confirmar que el balance riesgo-beneficio continúa siendo positivo. En nuestro país se restringe a pacientes mayores de 60 años y hasta 69 años. Actualmente no se emplea en la poca población que requiere nueva vacunación.

4.9.2.4. Ad26Cov2S Janssen vaccines. Jcovden®.

Vacuna recombinante cuyo vector es un adenovirus serotipo 26 (ad26). Usado anteriormente contra el virus ébola. Autorizada por la EMA el 26 de febrero de 2021. Una única dosis como diferencia fundamental con las anteriores. Los datos de eficacia de los estudios pivotaes son inferiores a las otras vacunas. 66,9 % frente a COVID 19 sintomático. Protección del 85,4 % frente a infección grave y crítica. Mejor eficacia entre 18 y 59 años, peor por encima de 60 años. Eficacia que también varía según la variante. En caso de *alfa*, la protección para infección moderada es del 72%, para la grave -crítica del 85,4 %. Contra la variante *zeta* (brasileña) 68 y del 87 % para la *beta* (sudafricana) 64 y 81,7 %. No hay datos disponibles con *delta* u *ómicron*.

Se publicaron datos sobre una posible asociación de esta vacuna con fenómenos trombóticos y trombocitopenia, similares a los publicados en el caso de la vacuna de AstraZeneca que provocaron que la FDA y el CDC recomendasen pausar su administración en EE.UU. En España se continuó administrando, aunque preferentemente en sujetos con edad entre 70 y 79 años y entre 40 y 49 años. Aprobada además como dosis de refuerzo que se administra al menos 2 meses tras la primera a pacientes mayores de 18 años vacunados con Pfizer o ModeRna.

4.9.2.5. NVX-CoV2373) Novavax. Nuvaxovid®.

Vacuna constituida por subunidades, contiene exclusivamente la proteína S, en toda su estructura, en forma de nanopartículas termoestables unidas a una adyuvante, llamada Matrix-M, basado en saponina que se une al ACE2r, bloqueando la unión del virus al receptor. Neutralizan así el virus y protegen frente a la infección. Da lugar también a una respuesta celular específica CD4, CD8 + y células B frente a antígeno. Precisa 2 dosis. Autorizada por la EMA el 20 de diciembre de 2021, posee una eficacia del 89 % frente a la infección, 90 % frente a casos sintomáticos, sin hospitalizaciones ni fallecimientos. La eficacia del 100% por tanto contra la cepa original y mantiene eficacia con respecto a *alfa, beta y delta* (96,4%). Los datos son aún limitados respecto a *ómicron*.(105) En relación a la dosis de recuerdo de Nuvaxovid, según datos del ensayo COV-BOOST con 2878 adultos de 30 años o más que recibieron una dosis de recuerdo con Nuvaxovid, tras primo-vacunación con Pfizer (Comirnaty) o AstraZeneca/Oxford (Vaxzevria), las respuestas de anticuerpos IgG *anti-spike* tras pauta Vaxzevria-Vaxzevria-nuvaxovid fueron superiores a las de Vaxzevria-Vaxzevria-Vaxzevria mientras que las observadas tras Comirnaty-Comirnaty-Comirnaty fueron más robustas que las de Comirnaty-Comirnaty-Nuvaxovid. Algo que también sucede con la inmunidad celular(106) Con estos datos se ha propuesto el refuerzo con nuvaxovid® a pacientes que tengan contraindicada las otras o cuya pauta este incompleta por reacciones adversas graves.

4.9.3. Vacunas en fase de evaluación

4.9.3.1. Curevac (CVnCov)

Vacuna ARNm similar a las de Pfizer y ModeRna, aunque consiste únicamente en nucleótidos no modificados, estabilizados. Los ensayos aún están en fase 1 y 2. (105)

4.9.3.2. Vacuna PHH-1V. Hipra.

Esta vacuna está basada en dos proteínas recombinantes estructuralmente similares, una correspondiente a la variante alfa y otra correspondiente a la variante beta, que se unen formando una estructura única llamada dímero, y que se acompañan de un adyuvante que incrementa la respuesta inmunológica frente a la proteína S. Esta plataforma es la misma que se ha utilizado para las vacunas de Novavax, pero a diferencia de ellas, expresa proteínas de dos variantes distintas. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha autorizado el ensayo clínico en fase III, aunque ha tenido que cambiar el objetivo

inicial adaptándose a la evolución de la pandemia, y evaluar su seguridad y eficacia como dosis de refuerzo, en pacientes primo-vacunados con Comirnaty®, Spikevax® o Vaxzevria®.

4.9.3.3. Vacuna Sanofi-GSK.

Se trata de una vacuna que contiene la proteína S, basada en la tecnología de DNA recombinante (producida por Sanofi Pasteur), a la que se añade un adyuvante (AS03), producido por GSK e incorporado a la vacuna pandémica frente a la gripe

4.9.4. Vacunación en grupos especiales.

4.9.4.1. Vacunación en embarazadas.

Las mujeres embarazadas tienen riesgo de enfermar de forma grave por coronavirus, sobre todo si adquieren la infección en el tercer trimestre del embarazo. Sin embargo, fueron excluidas de los ensayos iniciales con las vacunas, aunque estudios *a posteriori* indicaron la seguridad de su vacunación y la robustez de la respuesta inmune desencadenada tanto en la madre como en el niño(107,108) Por tanto, fue aprobada la vacunación de embarazadas con ambas vacunas de ARNm, Comirnaty® y Spikevax® cuando corresponda según el grupo de priorización al que pertenezca.

4.9.4.2. Vacunación en niños y adolescentes.

En niños y adolescentes, la EMA tiene aprobadas tanto Comirnaty® y spikevax® con dosis habituales para rango de 12 a 18 años. En rango de 5 a 12 años hay aprobada una sola, Comirnaty® con dos dosis de 10 microgramos.

La efectividad vacunal entre adolescentes con la variante *delta* es de un 94 % para evitar ingreso hospitalario, un 89 % frente a ingreso en UCI y un 98 % frente a necesidad de soporte respiratorio, sin fallecidos entre la población vacunada.(109,110)

4.9.5. Contagiosidad de vacunados.

El hecho de que los vacunados puedan contraer y contagiar la infección es motivo de preocupación. Hay abundantes datos con otras patologías que indican que los vacunados en caso de infectarse tienen una carga viral muy inferior a los no vacunados y por tanto tienen una menor capacidad infecciosa con otras patologías y también con la COVID-19. (111)La eficacia para evitar la transmisión varía según las vacunas, desde la vacuna BNT/Pfizer (94%), ModeRna (80%), Janssen (65%) a Astra-Zeneca (50%).(112)

4.9.6. Duración de la inmunidad.

Uno de los problemas fundamentales de la vacunación es la duración de la inmunidad inducida por éstas. La duración de la inmunidad, medida por persistencia de un número suficiente de anticuerpos neutralizantes IgG específicos, es de 7 meses desde la primera dosis y 6 desde la segunda con las vacunas ARNm. Es cierto que a pesar de que los títulos de anticuerpos específicos disminuyen rápidamente, hay una parte de células T que se han diferenciado de forma específica a células de memoria que permanecen en la médula ósea durante años. El problema es que la proteína empleada para generar inmunidad varía con tanta rapidez en el virus salvaje, que el virus es capaz de tener escapes a esta inmunidad. Además, mientras a los vacunados se inyecta una sola proteína, el virus posee otras 28, contra las que el sistema inmune genera respuesta tras entrar en contacto mediante infección. La respuesta inmune tras la infección es, por ello, más amplia y, por tanto, más capaz de proteger en el tiempo ante nuevas variantes. La respuesta inmune más robusta se encuentra en pacientes que adquirieron la infección natural y posteriormente fueron vacunados. En un estudio realizado por Nördstrom *et al* (113) en el que evaluaron casi 3 millones y medio de personas con tres cohortes: Individuos no vacunados e infectados (inmunidad natural) comparados con individuos no infectados y no vacunados (cohorte 1), infectados y vacunados o inmunidad híbrida, con 1 dosis (cohorte 2) e infectados y vacunados con dos dosis (cohorte 3). Los resultados indicaron que los individuos con inmunidad natural tenían un 95% de menor riesgo de reinfección y un 87% de menor riesgo de hospitalización por al menos 20 meses. La adición de una vacuna (inmunidad híbrida) comporta una disminución adicional del riesgo de reinfección comparado con la inmunidad natural de hasta 9 meses, con un 90-94% menos de riesgo de hospitalización.

4.9.7. Refuerzos vacunales

La administración de dosis de refuerzo en personas con factores de riesgo se ha mostrado eficaz para disminuir los casos de enfermedad grave. El estudio realizado por Bar-On(114) con más de un millón de personas vacunadas de más de 60 años y con una tercera dosis al menos los 5 meses previos, concluyó una reducción en 11,3 veces el número de casos de infección confirmada, en comparación con el grupo sin tercera dosis. Además, la incidencia de enfermedad grave en ellos se redujo 19,5 veces. Sin embargo, el porcentaje de escape a la inmunidad de las sucesivas variantes, sobre todo las actuales, hace esperable que esos datos empeoren progresivamente. Como solución se ha planteado incluir material de al menos dos

variantes en las siguientes dosis de refuerzo, lo que da lugar a las llamadas vacunas bivalentes. El desarrollo de vacunas bivalentes que incluyan por ejemplo cepa original y últimas variantes de *ómicron*, BA4 y BA5 necesitan al menos 5 meses de investigación en humanos. Desafortunadamente, el virus muta mucho más rápido, dando lugar a variantes y subvariantes que puede hacer estas vacunas obsoletas en lo que se refiere a la protección frente a la infección, pero no en cuanto a su protección frente a la enfermedad grave. No hay dudas, por tanto, que se debe seguir vacunando las personas en mayor riesgo al menos y de que es necesaria una actualización periódica de las vacunas en uso.

4.9.8. Datos actuales de vacunación en España.

Con datos de 7 de octubre de 2022, en España un 92,8 % de la población mayor de 12 años tiene pauta completa de vacunación (dos dosis). En cuanto a la primera dosis de refuerzo, es llamativo que por encima de 60 años la población inmunizada con esa 3ª dosis es del 93 % y por encima de 50 años del 88,2%. Esta cifra llega al 81,9 % en el caso de los mayores de 40 años. Si atendemos a la población mayor de 12 años en general, sólo un 55 % tiene dosis de refuerzo. En cuanto a la población pediátrica, hay un 45,9 % de la población con la pauta completa (2 dosis) que son las recomendadas por la estrategia de vacunación del Ministerio de Sanidad hasta el momento. (115) El bajo porcentaje de dosis de refuerzo en mayores de 12 años se explica por la estrategia de vacunación estatal que indica el refuerzo en mayores de 18 años y que prima la vacunación en mayores de 40 años y en presencia de condiciones de riesgo. (116)

5. PRONÓSTICO DE LA COVID-19

5.1 Pronóstico de la infección aguda.

El pronóstico vital de la COVID-19 ha cambiado considerablemente desde los primeros meses de la pandemia. Sin lugar a duda, la medida que mayor impacto ha tenido sobre el pronóstico vital ha sido la vacunación, como es posible ver en la tabla 1 del punto 4.2.1 (estadísticas mundiales), la mortalidad global ha disminuido drásticamente por semestres tras la aparición de la vacuna. Pasando de un 2,20 % en diciembre de 2020 al 1,88 % de diciembre de 2021 y el 1,15 % en junio de 2022. Por supuesto existen otros factores que explican este cambio y que son propios del virus, el cual ha incrementado su transmisibilidad, pero disminuido la gravedad de la enfermedad causada, en su evolución hacia la variante de preocupación actual (117). También el porcentaje cada vez mayor de población infectada con

virus salvaje al menos una vez, que junto a la vacunación reduce considerablemente el porcentaje de pacientes que desarrolla infección grave, como se ha descrito previamente. Son preocupantes en este sentido, los datos registrados durante la última ola de pandemia experimentada en nuestro país. Y es que a pesar del porcentaje de pacientes vacunados y con la dosis de recuerdo, entre la semana 24 (11/06/2022) y la semana 32 (8/8/2022) ha habido de nuevo un gran incremento en el exceso de mortalidad total con respecto al último año prepandemia, con más de 31.000 muertes, de nuevo centradas entre los pacientes más mayores. Sin embargo, en este caso, las defunciones no son atribuibles totalmente al virus, ya que ha coincidido con uno de los veranos más calurosos desde que existen registros.

5.1.1. Magnitud del impacto en cifras, del primer periodo de la pandemia en España.

Antes de la aparición de las vacunas y de que se alcanzase un porcentaje de vacunación por la población significativo (70% en septiembre 2021), y sobre todo durante la primera ola de la pandemia, el impacto de la COVID-19 fue devastador en nuestro país. Entre la semana 11 y la 18 (9 de marzo a 27 de abril) de 2020 hubo un exceso de mortalidad acumulada del 28,25% con respecto al año anterior, lo que supone unas 45.000 muertes más de lo esperado acumuladas sólo en 7 semanas. El exceso de mortalidad total del año fue de 75.000 muertes. En las comunidades más afectadas, Madrid, Castilla Macha y Cataluña, los datos son impactantes, con un 89,35 %, 64,91% y 43,98 % de variación de mortalidad acumulada respectivamente y 16.111, 5.042 y 10.839 muertes totales más con respeto al año anterior. El exceso de mortalidad en estas 3 comunidades representa el 71 % del total a nivel estatal. Por grupos de edad, unas 60.000 muertes ocurrieron en personas de 70 años o más, y de ellas, un 80 % del total (40.500) en esas fatídicas 7 primeras semanas. Esta cifra representa el 90% de los fallecimientos de ese periodo, según datos del Instituto Nacional de Estadística (118) Por ámbitos, las residencias de ancianidad fueron el medio más afectado en España, habiéndose contabilizado unos 34.000 fallecidos entre los usuarios de residencias. Este ha sido y sigue siendo un entorno especialmente vulnerable donde aún entre enero y febrero de 2022 hubo un total de 1.786 fallecidos por COVID-19, según cifras del IMSERSO, con una mortalidad del 2,15 %. Un año antes se habían registrado 3.386 fallecimientos en ese mismo periodo, según las mismas fuentes, lo que permite calcular un 21 % de mortalidad (119).

Es fácil intuir, a tenor de estas cifras, que además de la edad y otros factores constitucionales del individuo, la elevadísima mortalidad en ese corto periodo se debió al colapso del sistema sanitario, desbordado por la enorme demanda. No hay registros robustos de

la ocupación de camas de UCI por pacientes con COVID-19 durante la primera mitad de 2020, pero fue habitual en ese periodo que las unidades precisaran multiplicar las camas disponibles para pacientes COVID-19. Antes de la pandemia (durante 2018) España contaba con 4.466 camas de cuidados intensivos sumando las de hospitales públicos y privados.(120) A partir del 20 de marzo de 2020, los ingresos superaron la capacidad normal de las UCI. Así, el 30 de marzo de 2020 había 5.231 personas ingresadas en camas UCI con diagnóstico de COVID-19, lo que obligó en las comunidades más afectadas como Madrid a triplicar el número de camas disponibles de UCI (121)Tras el pico de la 3ª ola en febrero de 2021, llegaron a ser 4.853 los enfermos con COVID-19 en UCI, pero en ese momento ya sólo suponían el 44,5 % de las camas disponibles (10.886).(122) Poco a poco esa ampliación se ha hecho estructural para adaptarse a la demanda aunque no existen datos oficiales al respecto.

5.1.2 Factores pronósticos de la infección aguda.

Con los datos referidos a primer periodo de la pandemia en España, superponibles a la mayoría de los países de nuestro entorno, se puede entender el enorme interés y la necesidad por parte de la comunidad científica para identificar los factores que determinan la evolución de los pacientes infectados. Algo que permitiría establecer el pronóstico individual de cada paciente desde la primera toma de contacto con el sistema sanitario, así como diseñar criterios de priorización, asignación y optimización de recursos. Un objetivo, además, que se antoja crucial cuando un sistema sanitario se encuentra sometido a la tensión a la que fue sometido durante la pandemia, que interfiere, además, de manera indirecta sobre el diagnóstico y manejo de otras patologías trascendentales como el cáncer o la patología cardiovascular. (123) (18)

Existen publicados a la fecha una gran cantidad de estudios que han tratado de identificar los factores relacionados con la evolución de los pacientes con COVID-19, tanto para el desarrollo manifestaciones graves que obliguen al ingreso, al soporte ventilatorio o que aumenten el riesgo de fallecer por la enfermedad. Entre los múltiples factores identificados existen factores demográficos, comorbilidades previas e intensidad de la infección al diagnóstico, así como multitud de determinantes analíticos.

5.1.2.1 Factores demográficos.

En cuanto a los factores demográficos, está muy definida la implicación de *la edad* en el pronóstico de la COVID-19. En un metaanálisis realizado sobre más de 600.000 pacientes de países incluyendo España, Reino Unido y ciudades como Nueva York, fuertemente

afectados durante la primera ola de la pandemia, se indica una mortalidad media del 12,10 % en pacientes con más de 80 años, siendo algo superior al 20 % en Reino Unido o Nueva York. Todos los grupos de edad tienen una mortalidad significativamente superior al grupo inmediatamente más joven. En pacientes con menos de 50 años, la mortalidad fue del 1,1 % de media subiendo exponencialmente después de esa edad en los registros de todos los países evaluados. (124) Se ha establecido, además, que la influencia de la edad en el pronóstico permanece prácticamente inalterada independientemente del tipo de comorbilidades. Henkens *et al* (125) en un estudio multicéntrico retrospectivo en 45 hospitales de Alemania realizado entre febrero y junio de 2020, indicaron una mortalidad incluso algo mayor, del 23 %. La influencia de todas las comorbilidades quedó muy atenuada por el efecto de la edad, cuantificándose el impacto de cualquiera de ellas en el riesgo de mortalidad intrahospitalaria como inferior al 6 %.

En *sexo masculino* se ha indicado con frecuencia como factor predictor de mal pronóstico, aunque su implicación es variable con asociaciones en ambos sentidos, incluido asociación protectora, como en el estudio de Henkens *et al*. Figliozzi *et al* (126) sin embargo, en su revisión sistemática, indicaron su asociación con mal pronóstico. Por su parte, *residir en centro sociosanitario* también se ha indicado como factor pronóstico, aunque en este caso en íntima relación con la edad, el grado de dependencia y comorbilidades más frecuentes entre sus residentes. (127)

5.1.2.2. Comorbilidades previas.

Como *comorbilidades* han sido relacionadas frecuentemente, HTA, diabetes, obesidad, enfermedad cardiovascular, enfermedad renal crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y cáncer o inmunosupresión de forma individual, como muestran Dessie y Zewotir en una revisión sistemática que incluyó casi medio millón de pacientes de 42 estudios (128) y, sobre todo, la asociación de varias de ellas, como se evidencia en un registro a nivel nacional en Dinamarca, a mayor *índice de comorbilidad de Charlson (CCI)* ajustado a edad y sexo, mayor es la mortalidad. (129) Marengoni *et al*, encuentran hasta el 75 % de mortalidad cuando a la multimorbilidad se une la fragilidad, manteniendo su peso en el pronóstico con independencia de la edad (130)

El pronóstico se ha relacionado también con la intensidad inicial del cuadro, expresado por la *necesidad de oxígeno suplementario* (131) o por la *extensión radiológica de la neumonía*. (132)

5.1.2.3. Determinantes analíticos

Entre los factores analíticos se han propuesto multitud de determinantes, algunos altamente sofisticados y poco prácticos ya que no es posible su determinación durante la primera toma de contacto con los pacientes. Son marcadores proteínicos evidentemente relacionados con una respuesta inflamatoria excesiva, mecanismo patogénico conocido de los casos más severos de COVID-19 y mediados en su mayoría por TNF α , IL 1 β y 6.(133) Otros sin embargo, son de uso clínico extendido y accesibles en la práctica clínica habitual. Los más frecuentemente relacionados con el pronóstico han sido, la *linfopenia* y la *ratio neutrófilos/linfocitos*, nivel de *dímero D*, las enzimas hepáticas *AST* y *ALT*, *LDH*, proteína C reactiva , *creatinina* y *plaquetopenia* (134). También *Troponina I*, fracción MB de la creatin quinasa (*CK-MB*), *procalcitonina*, *tiempo de protrombina*, *bilirrubina* y *gamma glutamil transpeptidasa (GT o GGT)*. (135)

5.1.3. Reglas de predicción clínica.

A partir de diferentes combinaciones de los factores mencionados, se han desarrollado una multitud de reglas de predicción clínica (*clinical prediction rules*, RPCs) con la premisa de poder predecir individualmente y de forma precoz el pronóstico de pacientes afectos de COVID-19. Algunas de ellas han sido ampliamente utilizado en algoritmos de decisión: ANDC (136) CALL Score (137), HNC-LL(138), 4C mortality score(139) o COVID-GRAM risk score.(140) Existe una gran heterogeneidad de los determinantes utilizados para la elaboración de estas reglas de predicción clínica en función del área geográfica o la población sobre la que se han realizado los estudios, de tal manera que los modelos predictivos propuestos arrojan una escasa concordancia para la mayoría de los potenciales factores determinantes de la evolución clínica. En la mayoría de casos, su capacidad de predicción y de clasificación del riesgo de evolución desfavorable no ha sido convenientemente validada en poblaciones diferentes a las que sirvieron de base para su elaboración, ni en momentos evolutivos de la pandemia distintos a la primera ola. Además, bajo el concepto de “mal pronóstico” se han incluido resultados clínicos muy diferentes (como la necesidad de ventilación invasiva, el ingreso en UCI o la mortalidad), que, aunque representan desenlaces muy diferentes, muchos autores han considerado como equivalentes en sus modelos predictivos.

5.2. Pronóstico a largo plazo

5.2.1. Síndrome de COVID-19 persistente o *Long COVID*.

5.2.1.1 Definición, evolución del concepto.

Con un número creciente de pacientes recuperados de la COVID-19, pronto empezaron a surgir datos sobre pacientes que experimentaban síntomas persistentes. Ya en julio de 2020 una encuesta telefónica sobre la salud de pacientes ambulatorios en el estado de Nueva York, realizada 14-21 días tras un test PCR con resultado positivo, indicaba que un 35 % de los casos sintomáticos referían no tener el mismo estado de salud previo a la infección. El porcentaje era creciente con la edad de los encuestados y los síntomas más frecuentemente indicados fueron tos, cansancio y disnea en un 43,35 y 29 % de los encuestados respectivamente.(141) En agosto de 2020 se publicó un trabajo en el *British Medical Journal*(142)sobre el manejo del síndrome COVID 19 post-agudo en atención primaria. En éste, los autores definían por primera vez este síndrome, como la persistencia de síntomas más allá de tres semanas tras el inicio de los síntomas. Definían además como “COVID 19 crónico” aquel cuyos síntomas se extendían más allá de 12 semanas. Por entonces indicaban que existía un 10 % de pacientes que no se habían recuperado totalmente tras tres semanas. El estudio se basaba en los resultados del *UK COVID symptom study*, donde las personas introducían sus síntomas persistentes en una aplicación para teléfono móviles.

El CDC en su documento de actualización sobre la COVID-19 de 13 de noviembre de 2020, redefinió las condiciones post-COVID 19, utilizando el término de Síndrome de COVID post agudo persistente o *long COVID*, para describir a aquellos pacientes con síntomas o secuelas persistentes más allá de los esperado tras haberse recuperado de la COVID-19 o que experimentan la aparición de sintomatología nueva tras semanas sin síntomas.(143) Estos síntomas no estarían necesariamente relacionados con la intensidad de la enfermedad aguda original. El 15 de enero de 2021, el Ministerio de Sanidad, en el documento de información científico-técnica, “Enfermedad por coronavirus COVID 19”, establece un apartado específico sobre COVID persistente o *long COVID*, indicando que un porcentaje de personas describen síntomas prolongados y recurrentes durante semanas o meses tras el primer episodio, a pesar de indicar que esta entidad no estaba claramente definida entonces .(144)

5.2.1.2. Prevalencia y características.

Durante la primera parte de 2021, surgieron un creciente número de estudios que intentaron establecer la prevalencia y características del síndrome de COVID-19 persistente en seguimientos progresivamente más prolongado de los pacientes. En dichos estudios existía, sin embargo, gran heterogeneidad en cuanto a la propia definición de esta entidad o la sintomatología utilizada para su diagnóstico, así como en las características demográficas de la población objeto del estudio, gravedad de la infección inicial, duración del seguimiento o características de éste entre otras variables, lo que hace difícil la interpretación de los resultados. En una revisión sistemática publicada en mayo de 2021 sobre 45 estudios que incluían en total 9.751 pacientes, el 73 % de los mismos experimentaban al menos un síntoma 30 días después de haberse recuperado de la infección aguda. (145) En otro estudio poblacional del Reino Unido, realizado sobre más de medio millón de encuestados que incluía tanto pacientes que precisaron hospitalización como con manejo ambulatorio, la prevalencia de síntomas más allá de 12 semanas tras recuperarse de la infección aguda fue del 37,7 % para aquellos con uno o más síntomas persistentes y de 17,5% aquellos que experimentaban 3 o más síntomas. (146) También en el Reino Unido, un estudio con seguimiento entre 5 y 9 meses tras el alta de pacientes hospitalizados por COVID 19, indicaban que tan sólo un 29 % de los participantes estaban totalmente recuperados al final del seguimiento, mientras que todos los demás presentaban distintos grados persistentes de deterioro físico o mental. La asociación con la gravedad de la afectación original fue débil pero existente. En el mismo estudio identificaron el sexo femenino, la presencia de dos o más comorbilidades previas o presentar un cuadro agudo más severo como factores de riesgo para padecer síndrome post-COVID 19.(147) Otros estudios han relacionado claramente la intensidad de la afectación inicial con la persistencia y severidad de los síntomas. (148)

La Sociedad Española de Médicos de Familia y Generales realizó una encuesta transversal a nivel nacional entre pacientes que padecieron COVID-19 en la primera ola de la pandemia. La encuesta se hizo el 14 de octubre de 2020 y sus resultados fueron publicados en noviembre siguiente. (149) De 2.120 encuestados, un 58 % habían sido diagnosticados positivos mediante por PCR o test de anticuerpos, el resto se había diagnosticado por criterios clínicos. El tiempo medio desde el diagnóstico hasta la encuesta fue 6,2 meses. Un 86 % del total manifestaban al menos un síntoma persistente en ese momento. Se recogieron un total de 201 síntomas diferentes, 70 de los cuales tenían una frecuencia significativa. Los más

pronósticos como son los reingresos hospitalarios y la mortalidad entre los pacientes recuperados de la infección aguda. Un estudio multicéntrico realizado en Estados Unidos evaluó las readmisiones y sus características en los dos meses posteriores al alta. Un 20 % de los pacientes precisaron nuevo ingreso hospitalario y un 9,1 % murieron durante ese periodo. Las causas más frecuentes de reingreso fueron neumonía y e insuficiencia cardíaca.(152) Otro estudio multicéntrico también estadounidense, con seguimiento de 1250 pacientes 2 meses después de su hospitalización describía un 15,1 % de reingresos y un 6,7 % de mortalidad en dicho periodo. (153) Sólo de forma puntual se ha descrito el pronóstico vital a largo plazo, entre los pacientes recuperados de COVID-19 grave. Mainous et al. 2021, encuentran que la mortalidad durante el año posterior al ingreso fue mucho mayor a la experimentada por la población general ajustada por edad y comorbilidades con un riesgo de fallecer para pacientes menores de 65 años 2,33 veces más elevado que para la población general. (154) En un estudio de cohortes nacional realizado en Estonia utilizando datos de 66.287 pacientes que habían sido diagnosticados de COVID-19 Se encontró también un riesgo de mortalidad más de 3 veces superior al de la población de referencia a lo largo del año posterior al diagnóstico. Las causas principales de fallecimiento fueron la enfermedad cardiovascular, enfermedad respiratoria y cáncer. (155)

5.2.2.2. Pronóstico funcional.

Sobre el pronóstico funcional de los pacientes recuperados de COVID 19 no hay demasiados datos y la mayoría son basados en estudios de pequeño tamaño. Con el objetivo de poder hacer un seguimiento evolutivo de los pacientes de manera estandarizada, se ha propuesto una escala ordinal para medir las consecuencias de la enfermedad en términos de afectación funcional sin entrar en el mecanismo que las ha motivado. Es la *Post-COVID-19 functional status scale*. (PCFS-Scale) La escala hace hincapié en la limitación para las actividades habituales y los cambios en el estilo de vida en 6 grados. Grado 0, ausencia de limitación funcional; en los siguientes grados los síntomas, dolor o la ansiedad están presentes en intensidad crecientes. Los cuales NO tienen efecto sobre la actividad del paciente en el Grado 1, limitan la intensidad, aunque no el tipo de actividades en el Grado 2; Imposibilita la realización de algunas actividades en el Grado 3 y ocasiona una gran limitación con necesidad de ayuda para las actividades habituales de la vida diaria en el Grado 4. El último grado, denominado D, define a los pacientes que fallecen en la evolución.(156) Esta escala ha sido asumida por muchos clínicos para monitorizar la evolución de estos pacientes, ya que su

categorización, ha mostrado una buena correlación con otras escalas que evalúan pronóstico funcional. En concreto Benkalfare *et al.*(157) encuentran una buena correlación de los resultados de la PCFS con la escala de ansiedad y depresión hospitalaria, la escala modificada de la *Medical Research Council* MMRC scale) y el test de los 6 minutos en 121 pacientes encuestados una 125 de días tras el alta hospitalaria y que habían presentado neumonía hipoxémica. Únicamente un 36 % de los encuestados no presentaban ni síntomas ni limitación funcional en el momento del estudio. Machado *et al.* (158) . encuentran una buena correlación de la PCFS con otros instrumentos genéricos que evalúan la calidad de vida relacionada con la salud, como son el EuroQoL-5D-5L y el WPAI. (*productivity and activity impairment questionnaire*) Para su estudio reclutaron 1.983 pacientes a partir de grupos de Facebook con síntomas persistentes tras haber padecido COVID-19, los autores encontraron que un 88 % de pacientes presentaba una limitación entre mínima y moderada. Utilizando la PCFS, Du *et al.* (159) completaron un seguimiento de 6 meses a 95 pacientes tras la hospitalización: un 67% se habían restablecido totalmente, mientras que un 9,5 % tenía una limitación mínima (grado 1), 12,6 % leve (grado 2) y el 7,4 % tenían limitación moderada (grado 3), ninguno tenía una limitación severa (grado 4) o había fallecido.

5.2.2.3. Pronóstico cognitivo.

En cuanto al pronóstico cognitivo en pacientes recuperados de la COVID-19 se han descrito la presencia de déficits significativos. Los resultados de 9 test de inteligencia realizados por 87.000 pacientes en el Reino Unido mostraron diferencias significativas entre los pacientes recuperados de COVID-19 y controles pareados por edad, sexo, nivel de estudios, nivel de ingresos y comorbilidades previas. Incluso entre pacientes que no manifestaban síntomas persistentes, las diferencias fueron mayores cuando mayor fue el grado de afectación inicial por la enfermedad. Los déficits fueron también mayores en pacientes hospitalizados que en no hospitalizados (160) Un 26 % de los pacientes presentó deterioro cognitivo leve y un 1 % moderado según el test de evaluación cognitiva de Montreal (MoCA) aplicado 6 meses después de padecer la enfermedad, según los resultados de un estudio multicéntrico llevado a cabo en Alemania,. Los factores asociados con éste fueron la edad avanzada, el sexo femenino, un bajo nivel de estudios e historia de enfermedad neuropsiquiátrica.(161) Los déficits más frecuentes referidos son problemas en la memoria a corto plazo (24 %), rememoración de hechos pasados, (23%) la velocidad de procesamiento mental (18 %), ejecución de problemas (16%) y fluencia

del lenguaje (15%) según *Becker et al.* (162) en un estudio realizado en Hospital el Monte Sinaí de Nueva York.

Aunque se ha evaluado de forma extensa el impacto que tienen las comorbilidades previas en la evolución de la infección por SARS-Cov-2, no existe literatura reciente respecto al impacto a largo de la COVID-19 sobre las comorbilidades ya presentes durante la infección aguda, si lo hubiera.

HIPÓTESIS

El estudio de los factores que determinan una evolución desfavorable o fallecimiento en los pacientes con infección por SARS-Cov-2 ha sido motivo de intenso estudio durante la primera fase de la pandemia. La mayor parte de los estudios, sin embargo, se han realizado en países asiáticos, donde tanto las pautas de comportamiento de la población, como la organización de los sistemas sanitarios y los factores demográficos, distan mucho de los países de nuestro entorno. Por otro lado, los pocos estudios realizados en países vecinos o incluso en el nuestro, se han llevado a cabo a partir de cohortes atendidas por grandes hospitales universitarios situados en las grandes urbes cuya idiosincrasia es totalmente característica y con frecuencia no reflejan la situación de otras extensas áreas del territorio, en particular las áreas rurales, donde los recursos son menores o menos accesibles. En este sentido, no existen estudios orientados a evaluar los factores pronósticos de mortalidad en un entorno rural, por lo que su evaluación, posibilitaría determinar si los factores encontrados en otras áreas son extrapolables, o si, por el contrario, factores propios de cada zona determinan resultados diferentes.

Tras la identificación de estos factores de riesgo, la elaboración de una regla de predicción clínica o score pronóstico capaz de categorizar de forma individual el riesgo de mala evolución o de mortalidad de un paciente infectado se antoja imprescindible. Mediante su interpretación, sería posible mejorar la organización y optimizar la utilización de los recursos sanitarios y elegir de manera necesariamente precoz un tratamiento específico entre los disponibles, ya que, algunos como los antivirales, suelen disponer de un corto margen temporal para su uso.

Durante la primera ola de la pandemia se elaboraron multitud de RPC basadas en la utilización de combinaciones diferentes de los distintos factores de riesgo conocidos, específicamente aquellos, los que mayor impacto en la estimación del pronóstico en la población objeto de estudio. La mayoría de estas reglas muestran una elevada capacidad predictiva para determinar el riesgo individual de los sujetos de la población a partir de la que se han elaborado. Sin embargo, esta capacidad predictiva no se ha validado en poblaciones distintas o en periodos diferentes en una gran mayoría de las reglas de las RPC disponibles. Esta validación externa resulta imprescindible y exigible para cualquier regla matemática. Es frecuente, además, que la urgencia por la obtención de resultados lleve a incurrir en sesgos que restan aplicabilidad a la regla de predicción. En nuestro país se han utilizado de forma extendida, reglas de predicción elaboradas en China y, más recientemente en el Reino Unido, que no han sido sólidamente validadas de forma externa. Someter a examen a estas reglas

mediante una herramienta de evaluación del riesgo de sesgo como PROBAST (*prediction model risk of bias assessment tool*) y validarlas en una cohorte poblacional distinta a las cohortes de derivación, permitiría identificar aquellas que predicen fielmente el riesgo de mala evolución y, por tanto, son aplicables a nuestro medio.

Un amplio porcentaje entre los pacientes recuperados de COVID-19 presentan síntomas en el periodo post-agudo de la infección o incluso tiempo después de haberse recuperado de ella. Se ha identificado además un aumento de complicaciones con base trombótica y un aumento de mortalidad tras la infección y se describen frecuentes secuelas funcionales y cognitivas entre los sobrevivientes. Existe, sin embargo, un escaso conocimiento en lo que se refiere a la duración total de estos síntomas, así como de la entidad e intensidad de las limitaciones físicas y cognitivas relacionadas. Tampoco se ha determinado si existe morbilidad derivada de la infección distinta a las de base trombótica o si el padecer la infección en sus distintos grados, tiene impacto sobre el control de comorbilidades presentes previamente. Los estudios poblacionales que buscaron determinar el pronóstico a largo plazo de la infección por SARS-Cov-2, sólo han realizado hasta el momento evaluaciones parciales, pero en ningún caso una evaluación pronóstica global. La realización de un estudio pronóstico a largo plazo a paciente recuperados de infección por SARS-Cov-2, mediante una evaluación global clínica, funcional, cognitiva y de comorbilidades, así como un estudio de mortalidad causal, aportaría luz al conocimiento sobre el pronóstico de esta patología.

OBJETIVOS

PRINCIPALES

- 1.-Identificar los factores de riesgo de mortalidad intrahospitalaria por COVID-19 grave al momento del ingreso en una población rural de edad avanzada.
- 2.-Realizar una validación externa de la capacidad predictiva de las diferentes escalas pronósticas desarrolladas y publicadas durante la primera ola de la pandemia para predecir mortalidad hospitalaria por COVID-19 grave, mediante su aplicación a los pacientes ingresados en nuestro hospital durante esa primera ola.
- 3.- Caracterizar y cuantificar de forma global y a largo plazo (un año después de padecer la enfermedad aguda) las consecuencias clínicas en cuanto a persistencia de síntomas, complicaciones sufridas, impacto sobre comorbilidades presentes o desarrollo de nuevas enfermedades entre pacientes diagnosticados de infección por SARS-Cov-2, con necesidad de atención hospitalaria

SECUNDARIOS.

- 1-Analizar las características demográficas y las comorbilidades de base de los pacientes ingresados en nuestro centro por COVID-19 durante la primera ola de la pandemia.
- 2-Describir los síntomas prominentes y la gravedad de la enfermedad entre los pacientes ingresados.
- 3-Describir los hallazgos de laboratorio y las alteraciones relevantes entre pacientes que finalmente fallecieron.
- 4-Definir el impacto de las principales comorbilidades sobre la supervivencia de los pacientes hospitalizados en nuestro centro.
- 5-Determinar los métodos analíticos estadísticos preferentes para identificar los determinantes pronósticos, así como describir las variables demográficas, clínicas, comorbilidades y hallazgos analíticos y radiológicos más frecuentemente utilizadas para predecir mortalidad en la literatura publicada.
- 6-Evaluar el rigor metodológico durante su desarrollo y el riesgo de sesgo de las diferentes reglas de predicción clínica desarrolladas y publicadas durante la pandemia mediante la

herramienta de evaluación PROBAST y conocer su grado de aplicabilidad en una población externa.

7-Describir la mortalidad durante el año posterior a padecer la COVID-19 y evaluar sus causas.

8-Characterizar y cuantificar si existe, el deterioro funcional o cognitivo entre mayores de 65 años recuperados de COVID-19 un año después de padecer la fase aguda de la enfermedad.

METODOLOGÍA Y RESULTADOS

1º) ESTUDIO DE COHORTES RETROSPECTIVAS PARA DETERMINAR LOS FACTORES PRONÓSTICOS AL INGRESO DE MORTALIDAD HOSPITALARIA POR COVID-19 EN PACIENTES ADMITIDOS EN UN HOSPITAL REGIONAL.

“Prognostic Factors at Admission for In-Hospital Mortality from COVID-19 Infection in an Older Rural Population in Central Spain”

Journal of Clinical Medicine 2021

JCR Impact Factor 2021: 4.964. Category: Medicine, General & Internal. (55/172) quartile Q2

Diseño: Estudios de cohortes retrospectivas

La cohorte de estudio consiste en pacientes adultos con infección por SARS-COV-2 confirmada ingresados en nuestro hospital por presentar insuficiencia respiratoria entre el 26 de febrero y el 31 de mayo de 2020. Los participantes fueron identificados mediante revisión de los sistemas de registro de admisión hospitalarios, sus datos fueron anonimizados antes de su registro en una base de datos elaborada con este fin. Se registraron variables demográficas, comorbilidades presentes, síntomas causados por COVID-19, signos vitales, datos analíticos, hallazgos radiológicos, tratamientos administrados, necesidad de soporte ventilatorio o de ingreso en unidad de cuidados intensivos al ingreso y de forma evolutiva. Del mismo modo se registró, de producirse, el fallecimiento. Se compararon las variables registradas en el subgrupo de supervivientes y fallecidos mediante análisis univariante. Todas las variables con significación estadística en este análisis se incluyen el análisis multivariante y mediante una regresión logística se identifican las variables relacionadas con la mortalidad hospitalaria.



Article

Prognostic Factors at Admission for In-Hospital Mortality from COVID-19 Infection in an Older Rural Population in Central Spain

Modesto M. Maestre-Muñiz ¹, Ángel Arias ^{2,3}, Laura Arias-González ^{4,5}, Basilio Angulo-Lara ¹
and Alfredo J. Lucendo ^{3,4,5,*}

¹ Department of Internal Medicine, Hospital General de Tomelloso, 13700 Ciudad Real, Spain; m4modesto@gmail.com (M.M.M.-M.); basiangulo@gmail.com (B.A.-L.)

² Research Unit, Hospital General La Mancha Centro, Alcázar de San Juan, 13600 Ciudad Real, Spain; angel_arias_arias81@hotmail.com

³ Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Spain

⁴ Department of Gastroenterology, Hospital General de Tomelloso, 13700 Ciudad Real, Spain; laura.arias.gonzalez@gmail.com

⁵ Instituto de Investigación Sanitaria La Princesa, 28006 Madrid, Spain

* Correspondence: ajlucendo@hotmail.com; Tel.: +34-926-525-927

Abstract: Background: Risk factors for in-hospital mortality from severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection have been identified in studies mainly carried out in urban-based teaching hospitals. However, there is little data for rural populations attending community hospitals during the first wave of the pandemic. Methods: A retrospective, single-center cohort study was undertaken among inpatients at a rural community hospital in Spain. Electronic medical records of the 444 patients (56.5% males) admitted due to severe SARS-CoV-2 infection during 26 February 2020–31 May 2020 were reviewed. Results: Mean age was 71.2 ± 14.6 years (range 22–98), with 69.8% over 65. At least one comorbidity was present in 410 patients (92.3%), with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) present in 21.7%. Overall in-hospital mortality was 32%. Multivariate analysis of factors associated with death identified patients' age (with a cumulative effect per decade), COPD as a comorbidity, and respiratory insufficiency at the point of admission. No additional comorbid conditions proved significant. Among analytical values, increased serum creatinine, LDH > 500 mg/dL, thrombocytopenia ($<150 \times 10^9$ /per L), and lymphopenia (<1000 cells/ μ L) were all independently associated with mortality during admission. Conclusions: Age remained the major determinant for COVID-19-caused mortality; COPD was the only comorbidity independently associated with in-hospital death, together with respiratory insufficiency and analytical markers at admission.

Keywords: risk factors; predictors; mortality; COVID-19; Spain



Citation: Maestre-Muñiz, M.M.; Arias, Á.; Arias-González, L.; Angulo-Lara, B.; Lucendo, A.J. Prognostic Factors at Admission for In-Hospital Mortality from COVID-19 Infection in an Older Rural Population in Central Spain. *J. Clin. Med.* **2021**, *10*, 318. <https://doi.org/10.3390/jcm10020318>

Received: 5 December 2020

Accepted: 14 January 2021

Published: 16 January 2021

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2021 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Introduction

The first cases of pneumonia caused by the novel coronavirus “severe acute respiratory syndrome coronavirus 2” or SARS-CoV-2 [1] were reported almost one year ago in Wuhan, China [2]. The disease caused by the virus has been named coronavirus disease 2019 (COVID-19) and has spread rapidly to affect more than 50 million people overall worldwide, with Spain being one of the most affected countries [3]. The several studies that have evaluated prognostic factors for mortality, including demographic, clinical, and analytical features, have demonstrated advanced age and comorbidity as major determinants for death. Other risk factors have varied widely from one study to another, most likely due to demographic and age-related differences among populations.

Despite the extensive literature on this topic, little data has been provided for rural populations attending community hospitals during the first wave of the COVID-19 pan-

demic, and it is not known whether risk factors associated with mortality in urban-based large teaching hospitals can be faithfully extrapolated to other environments.

Understanding the clinical risk factors and laboratory findings associated with severe and fatal COVID-19 among populations in a rural setting might allow early interventions to help mitigate adverse outcomes. The objective of this study is to identify risk factors for death from the COVID-19 infection among subjects admitted to a hospital in central Spain, and to analyze factors that may contribute to mortality.

2. Materials and Methods

We conducted a single-center, retrospective cohort study at a 160-bed community medical center located in a rural area of central Spain. The study protocol conforms to the ethical guidelines of the 1975 Helsinki Declaration of the World Medical Association on principles for medical research involving human subjects. The study was approved by the institutional research board at Mancha Centro General Hospital.

2.1. Study Population

The study cohort consisted of adult inpatients who were confirmed COVID-19 positive either by a nasopharyngeal swab test using real-time reverse-transcriptase-polymerase-chain-reaction (RT-PCR) assay, or by IgG/IgM lateral flow immunoassay chromatography rapid testing and who were admitted to hospital due to respiratory failure between 26 February 2020 and 31 May 2020.

Our hospital set up a commission in charge of reviewing the evidence on the prognosis and treatment measures for COVID-19. This commission developed and updated an institutional care protocol which guided the therapeutic decisions of physicians from different specialties to caring for patients admitted with COVID-19 under homogeneous criteria. The protocol gave advice on identifying clinical presentation of the infection, the tests to carry out on patients attending the emergency room, how to score patients according to severity criteria, and the recommended treatment options according to patients' severity and prognosis. The intervals analysis and repeated chest X-rays were also recommended. Although the protocol included criteria for referral to the intensive care unit (ICU) of other hospitals in the region (as this resource is not present in our hospital), the serious restriction of ICU beds during the pandemic in the referral hospitals prevented the admission of all patients, from whom potential candidates could have been derived. Respiratory insufficiency was defined as an O₂ saturation of less than 90% by pulse oximetry and/or a partial arterial pressure of oxygen (paO₂) below 60 mmHg, both measured while breathing ambient air, with or without an increase in partial arterial pressure of CO₂ (PaCO₂) above 45 mmHg.

2.2. Data Source and Selection of Variables

Electronic medical records were reviewed for all the patients meeting the inclusion criteria. Data was anonymized before inclusion on an access database designed for the study. The outcomes analyzed were the in-hospital mortality rate and time to hospital discharge.

Data collected included demographic factors such as age, sex, normal place of residence (home or institutionalized), presence of co-morbid conditions (including cardiovascular, liver, respiratory and kidney diseases), life style, and immunosuppressant therapies. COVID-19 symptoms and time from start were considered. At admission vital signs, laboratory markers and radiographic findings were collected. Oxygen supply or any need of respiratory support, and all other therapies administered for COVID-19 were registered, including the need for ICU admission. Many of the variables used in this study were identified from previously published COVID-19 and critical care evidence.

2.3. Data Quality Assessment

The inclusion of data on the database was carried out in duplicate by two researchers with experience in the management of COVID-19. Disagreements were resolved after

manually consulting the source data. Data completion was assessed based on the following three pivotal groups of variables: “demographic and clinical characteristics”, “COVID-19 management,” and “outcomes”. Duplicates were removed. Additionally, after data extraction and prior to statistical analysis, the database was reviewed for inconsistencies and subsequently subjected to data cleaning.

2.4. Statistical Analysis

The continuous variables with a normal distribution are presented as mean \pm standard deviation (SD). Non-normally distributed continuous variables are reported as median \pm interquartile range (IQR). Categorical variables are presented as percentages. Comparisons between continuous variables were performed by the Student *t*-test if they had a normal distribution, or otherwise by the Mann-Whitney U test. Comparisons between categorical variables were performed by the χ^2 test or Fisher exact test when appropriate.

We performed separate forward stepwise logistic regression analyses in order to evaluate factors associated with death during hospital admission. In the model we included all variables significantly associated with death in the univariate analysis ($p < 0.10$), avoiding over adjustment, and potential determinants for unfavorable outcomes described in the literature.

Statistical processing of the data was performed with SPSS for windows, v.18.0; IBM Corp, Armonk, NY, USA. A *p* value < 0.05 was considered significant.

3. Results

During the study period, a total of 444 patients (56.5% of males) were admitted to our hospital. The clinical and demographic characteristics of the patients are presented in Table 1. Briefly, the mean age was 71.2 ± 14.6 years (rank 22–98), with 69.8% aged over 65. Overall in-hospital mortality was 32%, 12.7% in patients younger than 65 years, 29.6% in 65–74 years, 44.2% in patients 75–84 years, and 48.8% in persons older than 85 years. Patients who died were older (mean [SD] age, 77.4 [10.9] years vs. 68.2 [15.1] years; $p < 0.001$) than patients who survived. The Kaplan-Meier estimate for overall median survival was 25 days (95% confidence interval (CI), 15.6–34.4) (Figure 1). After 14 days from hospital admission, 74.55% (95% CI, 70.39–78.71) of our patients were still alive. At 28 days, the proportion of survivors in our series was 70.27% (95% CI, 65.91–74.63).

Table 1. Demographic, baseline comorbidities and clinical characteristics at admission of a series of patients admitted to our due to COVID-19, and differences between patients who survived and dead. COPD: chronic obstructive pulmonary disease; CKD: chronic kidney disease; CHF: congestive heart failure; FIO2: fraction of inspired oxygen.

	Total (n = 444)	Survivors (n = 302)	Dead (n = 142)	<i>p</i>
Mean age at admission, years (SD; rank)	71.2 (14.6; 22–98)	68.2 (15.1)	77.4 (10.9)	<0.001
bellow 65, n (%)	134 (30.2%)	117 (87.3%)	17 (12.7%)	<0.001
65 to 74, n (%)	108 (24.3%)	76 (70.4%)	32 (29.6%)	
75 to 84, n (%)	120 (27%)	67 (55.8%)	53 (44.2%)	
over 85, n (%)	82 (18.5%)	42 (51.2%)	40 (48.8%)	
Sex				0.794
Male, n (%)	251 (56.5%)	172 (68.5%)	79 (31.5%)	
Female, n (%)	193 (43.5%)	130 (67.4%)	63 (32.6%)	
Smoker				0.296
No, n (%)	317 (71.4%)	210 (66.2%)	107 (33.8%)	
Yes, n (%)	21 (4.7%)	17 (81%)	4 (19%)	
Former, n (%)	106 (23.9%)	75 (70.8%)	31 (29.2%)	

Table 1. Cont.

		Total (n = 444)	Survivors (n = 302)	Dead (n = 142)	p	
BMI	Normal weight, n (%)	138 (31.1%)	97 (70.3%)	41 (29.7%)	0.057	
	Overweight, n (%)	102 (23%)	73 (71.6%)	29 (28.4%)		
	Obesity class 1, n (%)	110 (24.8%)	66 (60%)	44 (40%)		
	Obesity class 2, n (%)	74 (16.7%)	56 (75.7%)	18 (24.3%)		
	Obesity class 3, n (%)	20 (4.5%)	10 (50%)	10 (50%)		
Other comorbidities	Immunosuppression, n (%)	Yes	26 (5.9%)	14 (53.8%)	12 (46.2%)	0.110
		No	418 (94.1%)	288 (68.9%)	130 (31.1%)	
	Arterial hypertension, n (%)	Yes	303 (68.2%)	194 (64%)	109 (36%)	0.008
		No	141 (31.8%)	108 (76.6%)	33 (23.4%)	
	Diabetes, n (%)	Yes	143 (32.2%)	94 (65.7%)	49 (34.3%)	0.477
		No	301 (67.8%)	208 (69.1%)	93 (30.9%)	
	Hypothyroidism, n (%)	Yes	58 (13.1%)	37 (63.8%)	21 (36.2%)	0.459
		No	386 (86.9%)	265 (68.7%)	121 (31.3%)	
	Oncological disease, n (%)	Yes	45 (10.1%)	25 (55.6%)	20 (44.4%)	0.059
		No	399 (89.8%)	277 (69.4%)	122 (30.6%)	
	Asthma, n (%)	Yes	31 (7%)	22 (71%)	9 (29%)	0.715
		No	413 (93%)	280 (67.8%)	133 (32.2%)	
	COPD, n (%)	Yes	97 (21.8%)	58 (59.8%)	39 (40.2%)	0.049
		No	347 (78.2%)	244 (70.3%)	103 (29.7%)	
	CKD ≥ stage II, n (%)	Yes	59 (13.3%)	31 (52.5%)	28 (47.5%)	0.006
		No	385 (86.7%)	271 (70.4%)	114 (29.6%)	
	CHF ≥ Class II, n (%)	Yes	57 (12.8%)	30 (52.6%)	27 (47.4%)	0.008
		No	387 (87.2%)	272 (70.3%)	115 (29.7%)	
	Ischemic heart disease, n (%)	Yes	57 (12.8%)	32 (56.1%)	25 (43.9%)	0.039
No		387 (87.2%)	270 (69.8%)	117 (30.2%)		
Chronic liver disease, n (%)	Yes	31 (7%)	19 (61.3%)	12 (38.7%)	0.405	
	No	413 (93%)	283 (68.5%)	130 (31.5%)		
Mean (SD) number of comorbidities, n (%)		3.1 (1.9)	2.7 (1.8)	3.6 (1.9)	<0.001	
Nursing-home residents, n (%)	Yes	71 (16%)	40 (56.3%)	31 (43.7%)	0.021	
	No	373 (84%)	262 (70.2%)	111 (29.8%)		
Presenting Symptoms	Dyspnea, n (%)	351 (79.1%)	229 (65.2%)	122 (34.8%)	0.015	
	Cough, n (%)	280 (63.1%)	204 (72.9%)	76 (27.1%)	0.004	
	Fever, n (%)	286 (64.4%)	202 (70.6%)	84 (29.4%)	0.112	
Days from first symptoms to admission, mean (SD)		7 (5.3; 0–37)	5.37 (4.08)	7.76 (5.65)	<0.001	
Respiratory insufficiency	Yes	285 (64.2%)	165 (57.9%)	120 (42.1%)	<0.001	
	No	159 (35.8%)	137 (86.2%)	22 (13.8%)		
FIO2 to maintain O2 saturation >90%, mean (SD, rank)		42.4 (30.9; 21–100)	36.27 (26.3)	55.37 (35.6)	<0.001	
Pneumonia	Unilateral	51 (11.55)	39 (76.5%)	12 (23.5%)	0.238	
	Bilateral	358 (80.6%)	237 (66.2%)	121 (33.8%)		
	Lobar	4 (0.9%)	4 (100%)	0		
Mean (SD) days from admission to discharge or dead		11.2 (10.3)	11.9 (10.4)	9.8 (10.1)	0.045	

Figures marked in bold indicate a statistically significant difference (p < 0.05).

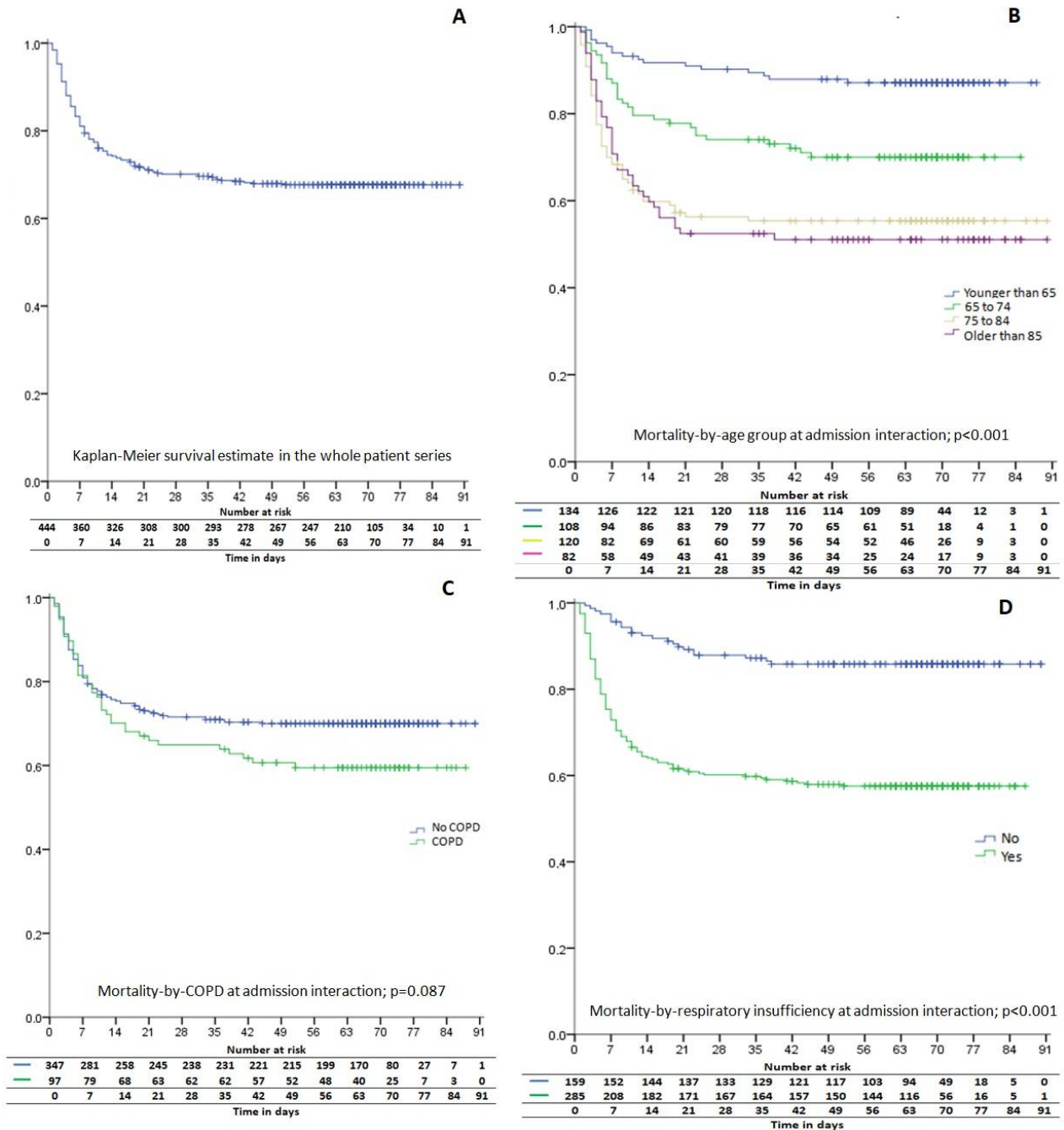


Figure 1. Kaplan-Meier survival estimate for patients admitted to our hospital due to severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) in the first wave of the pandemic (A). Kaplan-Meier curve analysis for patient stratification by age group (B), comorbid chronic obstructive pulmonary disease (COPD) (C), and respiratory insufficiency (D) at admission. Statistical differences were assessed by Log Rank (Mantel-Cox).

At least one comorbidity was present in 410 (92.3%) of the patients, the most common being hypertension (68.2%), obesity (46%), diabetes (32.2%), and chronic pulmonary disease (COPD/asthma) (27.7%). A higher mean (SD) number of co-morbidities was observed among those patients who died compared to those who survived, 3.6 [1.9] vs. 2.7 [1.8]; $p < 0.001$). The mean duration of symptoms prior to hospitalization was 7 (5.3; rank 0–37) days, and consisted of fever (64.4%), a cough (63.1%), and dyspnea (79.1%). Less frequently, the patients experienced diarrhea, nausea and vomiting, nasal congestion, and odynophagia.

Pneumonia was diagnosed at admission in 413 (93%) patients. Seventy-one (16%) patients were admitted from nursing homes. Hospitalization time until discharge or death was 11.2 ± 10.3 days, being significantly longer in patients who were discharged compared to those who died ($11.9 [10.4]$ vs. $9.8 [10.1]$ days; $p = 0.045$).

Thirty-five patients required noninvasive mechanical ventilation provided with pressure ventilation with continuous positive airway pressure (CPAP), and 28 underwent orotracheal intubation. Of the 28 patients, 25 were transferred to an ICU; 18 eventually died.

Laboratory findings at admission are presented in Table 2. Patients who died from COVID-19 infection had lower mean platelet count ($\times 10^9$ per L [SD] $195.8 [74.3]$ vs. $231.4 [102.5]$; $p < 0.001$), but similar white cells count. However, a trend towards a lower lymphocyte count ($\times 10^6$ per L [SD] $945 [960]$ vs. $1100 [770]$; $p = 0.07$) was observed among patients who died. Patients who died had significantly increased inflammatory response with significantly elevated C-reactive protein (CRP) levels (mean [SD] $164 [99]$ vs. $126 [102]$ mg/L; $p < 0.0001$), but no significant D-dimer or ferritin serum levels. Respiratory failure in the emergency room was worse among patients who died (partial pressure of oxygen—pO₂ (mean SD) $55.7 [19.5]$ vs. $65.6 [26]$ mmHg, $p < 0.001$). In addition, these patients also had significantly more acute renal injury (serum creatinine levels (mean [SD] $1.66 [1.05]$ vs. $1.11 [0.5]$ mg/L; $p < 0.0001$), urea ($76.5 [48.5]$ vs. $48.8 [32.4]$ mg/dL; $p < 0.001$), and heart injury (ultra-sensitive troponin (mean [SD] $134.6 [283.2]$ vs. $28.23 [45.3]$ ng/mL, $p = 0.046$) on admission compared to patients who survived, which may help explain the higher mortality rates. Lactate dehydrogenase (LDH) values were also significantly higher among patients who died (mean [SD] $838.7 [249.3]$ vs. $594.4 [193.1]$; $p < 0.001$).

Table 2. Laboratory values, expressed as mean \pm standard deviation, at admission of patients with COVID-19 overall, and in those who survived or died.

	Total (n = 444) N (%)	Survivors (n = 302) N (%)	Dead (n = 142) N (%)	p
Hemoglobin, g/dL	13.6 (1.9)	13.8 (1.8)	13.3 (2)	0.018
Leukocytes, $\times 10^6$, per L	8326 (3866.2)	8223.4 (3646.8)	8544.5 (4301.8)	0.444
Lymphocytes, $\times 10^6$, per L	1050.5 (839.4)	1099.4 (775.9)	945.7 (956.2)	0.074
Platelets, $\times 10^9$, per L	219.84 (96.09)	231.40 (102.50)	195.80 (74.28)	<0.001
Fibrinogen (n = 183)	636 (179)	628.7 (187.8)	654.4 (154.7)	0.382
D Dimer, ng/mL (n = 266)	2.8 (4.4)	2.75 (4.4)	3.03 (4.4)	0.650
C-reactive protein, mg/L	138 (102)	126 (102)	164 (99)	<0.001
Urea, mg/dL	57.7 (40.4)	48.8 (32.4)	76.5 (48.5)	<0.001
Creatinine, mg/dL	1.29 (0.8)	1.11 (0.5)	1.66 (1.05)	<0.001
AST, U/L (n = 331)	42.3 (28.4)	40.7 (27)	46.2 (31.6)	0.117
ALT, U/L (n = 351)	35.5 (33.7)	37.6 (37.6)	30.4 (20.6)	0.023
GGT, U/L (n = 96)	80.3 (107.5)	84.1 (109.6)	65.9 (100.8)	0.506
LDH, U/L (n = 337)	651.49 (275.24)	594.5 (246.70)	825.78 (286.07)	<0.001
Ferritin, ng/mL (n = 91)	1042.3 (770.3)	1043.8 (799.6)	1036 (658.2)	0.970
TSH, mU/L (n = 78)	1.2 (1.2)	1.25 (1.37)	1.06 (0.7)	0.569
T4 libre, μ g/dL (n = 27)	1.3 (0.3)	1.36 (0.4)	1.29 (0.19)	0.643
Ultra-sensitive troponin, ng/dL (n = 87)	66.1 (178.7)	28.23 (45.3)	134.6 (283.2)	0.046
Interleukine 6, pg/mL (n = 19)	170.8 (302.3)	81.8 (75.6)	420.1 (535.9)	0.231
Partial arterial pressure of oxygen (paO ₂), mmHg	62.6 (24.6)	65.6 (26)	55.7 (19.5)	<0.001
Partial arterial pressure of carbon dioxide (paCO ₂), mmHg	35.5 (7.6)	35 (6.8)	36.6 (9)	0.077
HCO ₃ , mEq/L	23.7 (4.1)	23.9 (3.7)	3.7	0.122
Lactate, mmol/L	1.87 (4.5)	1.8 (5.3)	2 (1.4)	0.753

Figures marked in bold indicate a statistically significant difference ($p < 0.05$).

The treatments administered to patients are summarized in Table 3. A wide variety of drugs with a theoretical antiviral effect were used in 357 (80.4%) patients, the most frequent being hydroxychloroquine (351, 98.3%), and lopinavir/ritonavir (190, 53.2%). Remdesivir was used only in 4 patients (0.9%). Immunomodulatory drugs were also used

frequently (134, 30.2%), mainly corticosteroids (134, 30.2%), but also tocilizumab (11, 8.2%), beta-interferon (5, 3.7%), anakimra (5, 3.7%) barizitinib (1, 0.2%), and ruxolinitib (3, 2.2%).

Table 3. Specific drug treatments used in patients hospitalized by COVID-19 at our site, and differences among patients who survived and died.

		Total (n = 444)	Survivors (n = 302)	Dead (n = 142)	p
No treatment, n (%)	Yes	74 (16.7%)	25 (33.8%)	49 (66.2%)	<0.001
	No	370 (83.3%)	277 (74.9%)	93 (25.1%)	
Antiviral drugs, n (%)	Yes	357 (80.4%)	269 (75.4%)	88 (24.6%)	<0.001
	No	87 (19.6%)	33 (37.9%)	54 (62.1%)	
Corticosteroids, n (%)	Yes	134 (30.2%)	111 (82.8%)	23 (17.2%)	<0.001
	No	310 (69.8%)	191 (61.6%)	119 (38.4%)	
Doxycyclin and/or acetylcysteine, n (%)	Yes	41 (9.2%)	38 (92.7%)	3 (7.3%)	<0.001
	No	403 (90.8%)	264 (65.5%)	139 (34.5%)	
Heparins of low molecular weight, n (%)	Yes	99 (22.3%)	74 (74.7%)	25 (25.3%)	0.103
	No	345 (77.7%)	228 (66.1%)	117 (33.9%)	

Figures marked in bold indicate a statistically significant difference ($p < 0.05$).

In 99 patients (22.3%), heparin of low molecular weight was used, either in prophylactic (43, [43.4%]), intermediate, or anticoagulant doses (80 [80.2%]).

Factors Associated with Mortality at Hospital Admission

Multivariate logistic regression analysis to evaluate factors associated with in-hospital death identified patients' age as the most relevant determinant, with a cumulative effect that increased with each decade of patient age). Specifically, patients aged 65–74 years presented an odds ratio (OR) for mortality of 3.04 in comparison to patients younger than 65; the OR rose to 4.22 among patients aged 75–84, and reached 8.16 among those over 85 years of age. Presenting chronic obstructive pulmonary disease (COPD) as a comorbidity increased the risk of death with an OR of 2.01, and suffering respiratory insufficiency at admission with an OR of 2.31.

Analytical values predicting mortality included creatinine concentration (each 1 mg/dL increase multiplying by 3 the risk of death; OR 3.12), high values (>500 U/L) of LDH (OR 4.61), thrombocytopenia ($<150 \times 10^9$ per L), (OR 2.84), and lymphopenia (<1000 cells/ μ L), (OR 1.75). Notably, suffering comorbid conditions other than COPD, nursing-home residency, immunosuppression, or an oncologic disease was not independently associated with overall risk of mortality (Table 4). Despite specific treatments being used more frequently in patients who survived severe COVID-19, no drug had a significant association with the outcome of the disease in our series of hospital admitted patients.

Table 4. Logistic regression analysis of factors associated with mortality, at the moment of hospital admission of patient with COVID-19. Respiratory insufficiency was defined as O2 saturation < 90% by pulse oximetry and/or a paO2 < 60 mmHg, both measured while breathing ambient air.

	Predictor	Odds Ratio (95% Confidence Interval)	p
Age (years)	Below 65	Ref	-
	65 to 74	3.04 (1.21–7.66)	0.019
	75 to 84	4.22 (1.67–10.66)	0.002
	Over 85	8.16 (2.91–22.86)	<0.001

Table 4. Cont.

Predictor	Odds Ratio (95% Confidence Interval)	<i>p</i>
Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	2.01 (1.01–4.02)	0.048
Respiratory insufficiency at admission	2.31 (1.16–4.62)	0.018
Analytical values at admission	Creatinine (each 1 mg/dL increase)	3.12 (1.95–5.01)
	LDH (>500 U/L)	4.61 (1.95–10.91)
	Platelets (<150 × 10 ⁹ , per L)	2.84 (1.39–5.79)
	Lymphocytes (<1000 cells per µL)	1.75 (0.94–3.25)

4. Discussion

A high mortality rate for COVID-19 infection, especially in the elderly, has already been demonstrated. In this study, we assessed the clinical characteristics at the admission of patients with more severe infections admitted to our hospital in the first wave of the COVID-19 pandemic. The overall proportion of deaths was 32%, much higher than that observed in China [4,5], similar to that reported in other areas of Spain [6–8] and neighboring European countries [9,10], and lower than that reported in United States [11], for the same age ranges. The threshold of severity required for hospitalization could explain some of these differences, as too could the incomplete follow up of patients assessed in some studies.

The risk of mortality in our cohort was independently associated with demographic factors, comorbidities, deterioration in clinical functions on admission, and certain analytical factors. Among the former, our study identified age over 65 as the most relevant independent risk factor for death due to severe COVID-19; the mean age of our cohort was 71.2 years, which contrasts with the average age of 66 years reported for patients overall suffering from COVID-19 admitted to hospital in Spain during the same period [12]. The age of our patients also exceeded that for the 15,111 patients included in a multicenter retrospective registry promoted by the Spanish Society of Internal Medicine (69.4 years) [6], that of the largest case series in New York (63 years) [11], and that reported in Wuhan of 56 years [13]. Studies repeatedly identified advanced age as a major risk factor for in-hospital mortality [11,13–22], and our results are close to those provided from additional series mainly involving elderly patients [13,14]. In our series, only 12.7% mortality occurred in patients under 65, and this was almost multiplied by 2 every 10 years up to more than 8 in patients over 85 years, further highlighting the association between age and fatal outcome.

In contrast, patients' sex was not associated significantly to mortality. While male sex has been revealed as a risk factor for mortality in several studies carried out both in Spain [22] and other countries [11,14,15,18,23,24], it was not in many others [17,20,21,25–27]. Male sex could act, therefore, as a confounding variable for other risk factors more commonly described among males, such as cardiovascular diseases or tobacco use. Further studies should assess this hypothesis.

The vast majority of our patients presented one or more comorbidities, the most common of which were arterial hypertension (68.3%), obesity (46%), diabetes (32.2%), and COPD/asthma (27.7%). This prevalence, as well as for chronic kidney disease, chronic heart failure, and ischemic heart disease, were remarkably similar to those found in a general Spanish population aged over 65, according to the National Institute of Statistics or INE (INE Health Survey 2017). Bivariate analysis showed that almost all comorbidities were significantly more prevalent among patients who died, but only COPD was an independent risk factor in multivariate analysis. COPD was present in 22% of patients admitted to our hospital due to severe COVID-19, and in the 59.8% of patients who died. Considering that its prevalence in people over 45 in Spain is only 9.1% [28], this contributes to explaining that COPD by itself doubled the risk of mortality among our patients, once the other risk factors were controlled.

The relationship between risk of in-hospital mortality and other comorbidities proposed in some series, including high blood pressure [29], diabetes [16,20], or obesity [30–33] were not found in our study. This is in line with the results obtained by two meta-analyses carried out by Wu et al. [34] and Figliozzi et al. [24], which demonstrated that comorbidities and organ dysfunction can aggravate COVID-19, but not directly determine death. The high prevalence of all these comorbidities in people aged >65 years makes them more susceptible to developing severe COVID-19 and requiring hospital admission. In any case, overall mortality increased with the number of comorbidities in bivariate analysis, in agreement with results of large descriptive series attended during the first wave of the pandemic [27].

Most of our patients were severely ill, and a large proportion needed supplemental oxygen upon admission. A relationship between partial arterial pressure of oxygen at admission and mortality was found, thus indicating that respiratory insufficiency on admission predicts mortality. As already reported in previous series, most of our patients (91%) presented pneumonia at admission, more commonly bilateral pneumonia (80.6%) [8,23,35,36], with typical infiltrates associated with SARS-Cov-2 pneumonia. Severity of pneumonia has been recognized as an independent risk factor for mortality or ICU admission [22,23,37]. In contrast, mortality was also high (29%) and not significantly different among the 35 patients (8%) who did not present pneumonia upon admission. The low number of patients in this group prevents us from analyzing additional reasons for this inconsistency with previous literature.

As for the analytical findings, bivariate analyses identified thrombocytopenia, lymphopenia and elevated serum LDH, CRP, ultrasensitive Troponin I, urea, and creatinine as significantly more common in deceased patients. All of these afflictions have been shown to be related to severity [13,14] or independently associated with risk of death due to COVID-19 [17,18,23], and also specifically among Spanish patients [22,26,36]. Conversely, we did not find any relationship between D-dimer, WBC, or ferritin levels and mortality, as other studies did [13,14,23,24], nor among Spanish patients [22,26]. The fact that only a minority of patients had some of these values available at admission provides a suitable explanation for this. After multivariate analysis, increase serum creatinine >1.1 mg/dL (with each additional 1.0 mg increase raising the OR of death 3.2 times) and LDH >500 IU/L values were revealed as independent predictors of mortality, together with thrombocytopenia <150,000/ μ L and lymphopenia <1000 cells/ μ L, thus confirming previous observations associating severe COVID-19 infection with decreased number of platelets [38] and lymphocytes [39,40]. Whether cytopenias results in disease severity or the severity of COVID-19 decreases cells counts is still open to debate.

Our study also found an inverse relationship between time from symptom onset to hospital admission and mortality risk. That is to say the correlation rate was 20% among patients who were admitted within a week of disease onset, compared to 37.4% in those who were admitted later. This trend persisted even when lower latency cut-offs were considered. In fact, a shorter time from disease onset has been identified as an independent risk factor for COVID-19-related mortality by additional authors [19,41], although this finding has not been universally reproduced [19]. In any case, it is likely that a more abrupt and intense onset of symptoms indicates a more serious disease and therefore the need for earlier medical contact, facilitating the establishment of an early treatment that could improve the prognosis.

Delirium on admission has been previously identified as a predictor for mortality in patients with COVID-19 [42,43]; a 59% mortality rate was also documented among patients who experienced delirium on admission at our hospital. However, after multivariate analysis, delirium was found not to independently determine mortality, most likely due to the fact that it involves acute failure of brain processes and is strongly related to hypoxemia in critical ill patients.

Only 6.8% of our patients were admitted to ICU during the study period, which contrasts with 17% admission rates reported in earlier Chinese reports [13] and 30.8% rates

reported at rural hospitals in the USA [25]. ICU admission rates in other Spanish hospitals were 13% [22]; however, mortality was high, and similar to the rates which we found in our series (72%). Low admission rates to ICU are explained by unavailability of beds in our referral hospitals during the first wave of the pandemic and absence of agreements, initially, for effective referral of patients to other health areas.

A wide variety of drugs with potential antiviral effects and immunomodulatory agents were used to treat our patients, together with supporting measures. However, in the results provided by multivariate analysis, none of these drugs provided evidence of a significant impact on the prognosis of patients, despite all of them being used more intensively among those patients who survived. Treatments, including more aggressive support measures beyond the effect of the specific drugs used, would explain these differences in the results.

The limitations of our study include its observational design, which prevented us from establishing cause-effect relationships, and the retrospective acquisition of data, which were obtained from a single site providing services to a rural population and therefore might not be extrapolated to other environments. While study data was generated at a time of healthcare crisis, some variables of potential interest may not have been collected. Finally, only in-hospital mortality was measured as a primary outcome, and therefore no further follow-up of patients was provided for analysis. Considering the age and frequent comorbidities of our patients, with some being transferred to nursing homes after discharge, the true mortality attributed to COVID-19-related complications could be greater. Despite these limitations, our study also has notable strengths, including the exhaustive inclusion of all consecutive patients with severe COVID-19 who were admitted to hospital, the use of standardized protocols to manage patients' profiles at our institution and the measures we took to ensure data quality.

In summary, we provide evidence here of high in-hospital mortality caused by COVID-19. Risk factors identified largely reproduce those already reported in previous series recruited at urban-based and teaching hospitals, with advance age being the major determinant for a poor prognosis. High mortality was attributed to an older population with chronic comorbidities, with COPD being especially relevant. Respiratory insufficiency and some analytical markers at admission were independently associated with mortality risk. Older age, clinical, and laboratory findings should alert healthcare providers to identify patients at the highest risk for severe COVID-19 associated outcomes. Subsequent research, especially data provided by patients admitted during the second wave of the pandemic, may validate our findings and aid early clinical decision making.

Author Contributions: Conceptualization, M.M.M.-M., Á.A., and A.J.L.; methodology, M.M.M.-M., Á.A., and A.J.L.; software, Á.A.; validation, M.M.M.-M.; formal analysis, Á.A. and A.J.L.; investigation, M.M.M.-M., L.A.-G., and B.A.-L.; resources, M.M.M.-M.; writing—original draft preparation, A.J.L. and M.M.M.-M.; writing—review and editing, A.J.L.; visualization, A.J.L.; supervision, A.J.L.; project administration, M.M.M.-M.; funding acquisition, A.J.L. and L.A.-G. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: Laura Arias-González is the recipient of a grant from the Spanish Government (Law 11/2020, from March 31st on urgent complementary measures to deal with COVID-19) managed through the Foundation of the National Hospital of Paraplegics. The funding organization played no role in the study design; in the collection, analysis, and interpretation of data; in the writing of the report; or in the decision to submit the report for publication.

Institutional Review Board Statement: The study was conducted according to the guidelines of the Declaration of Helsinki, and approved by the Ethics Committee of La Mancha-Centro General Hospital at Alcázar de San Juan (protocol code 142-C) on 24 May 2020.

Informed Consent Statement: The Ethic Committee waived the need for obtaining informed consent.

Acknowledgments: We are grateful to María Teresa Macías for her selfless collaboration in the coding and review of data, and to Melanie Radcliff for English language revision. We warmly thank all the doctors and nurses of all the services at our hospital, and all the employees of the General Hospital of Tomelloso, who worked tirelessly to care for the patients who have provided data for this

study and ensured the operation of the hospital during those very difficult days. In particular, the authors thank all of the patients who participated in this study.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

- Lu, R.; Zhao, X.; Li, J.; Niu, P.; Yang, B.; Wu, H.; Wang, W.; Song, H.; Huang, B.; Zhu, N.; et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: Implications for virus origins and receptor binding. *Lancet Lond. Engl.* **2020**, *395*, 565–574. [CrossRef]
- Huang, C.; Wang, Y.; Li, X.; Ren, L.; Zhao, J.; Hu, Y.; Zhang, L.; Fan, G.; Xu, J.; Gu, X.; et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet Lond. Engl.* **2020**, *395*, 497–506. [CrossRef]
- Chauhan, S. Comprehensive review of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Biomed. J.* **2020**, *43*, 334–340. [CrossRef]
- Guan, W.-J.; Ni, Z.-Y.; Hu, Y.; Liang, W.-H.; Ou, C.-Q.; He, J.-X.; Liu, L.; Shan, H.; Lei, C.-L.; Hui, D.S.C.; et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N. Engl. J. Med.* **2020**, *382*, 1708–1720. [CrossRef]
- Niu, S.; Tian, S.; Lou, J.; Kang, X.; Zhang, L.; Lian, H.; Zhang, J. Clinical characteristics of older patients infected with COVID-19: A descriptive study. *Arch. Gerontol. Geriatr.* **2020**, *89*, 104058. [CrossRef]
- Casas-Rojo, J.M.; Antón-Santos, J.M.; Millán-Núñez-Cortés, J.; Lumbreras-Bermejo, C.; Ramos-Rincón, J.M.; Roy-Vallejo, E.; Artero-Mora, A.; Arnalich-Fernández, F.; García-Bruñén, J.M.; Vargas-Núñez, J.A.; et al. Clinical characteristics of patients hospitalized with COVID-19 in Spain: Results from the SEMI-COVID-19 Registry. *Rev. Clin. Esp.* **2020**, *220*, 480–494. [CrossRef] [PubMed]
- Mostaza, J.M.; García-Iglesias, F.; González-Alegre, T.; Blanco, F.; Varas, M.; Hernández-Blanco, C.; Hontañón, V.; Jaras-Hernández, M.J.; Martínez-Prieto, M.; Menéndez-Saldaña, A.; et al. Clinical course and prognostic factors of COVID-19 infection in an elderly hospitalized population. *Arch. Gerontol. Geriatr.* **2020**, *91*, 104204. [CrossRef]
- Rivera-Izquierdo, M.; Del Carmen Valero-Ubierna, M.; R-delAmo, J.L.; Fernández-García, M.Á.; Martínez-Diz, S.; Tahery-Mahmoud, A.; Rodríguez-Camacho, M.; Gámiz-Molina, A.B.; Barba-Gyengo, N.; Gámez-Baeza, P.; et al. Sociodemographic, clinical and laboratory factors on admission associated with COVID-19 mortality in hospitalized patients: A retrospective observational study. *PLoS ONE* **2020**, *15*, e0235107. [CrossRef] [PubMed]
- Boëlle, P.-Y.; Delory, T.; Maynadier, X.; Janssen, C.; Piarroux, R.; Pichenot, M.; Lemaire, X.; Baclet, N.; Weyrich, P.; Melliez, H.; et al. Trajectories of Hospitalization in COVID-19 Patients: An Observational Study in France. *J. Clin. Med.* **2020**, *9*, 3148. [CrossRef] [PubMed]
- Giorgi Rossi, P.; Marino, M.; Formisano, D.; Venturelli, F.; Vicentini, M.; Grilli, R. Reggio Emilia COVID-19 Working Group Characteristics and outcomes of a cohort of COVID-19 patients in the Province of Reggio Emilia, Italy. *PLoS ONE* **2020**, *15*, e0238281. [CrossRef]
- Richardson, S.; Hirsch, J.S.; Narasimhan, M.; Crawford, J.M.; McGinn, T.; Davidson, K.W.; the Northwell COVID-19 Research Consortium; Barnaby, D. P.; Becker, L.B.; Chelico, J.D.; et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA* **2020**, *323*, 2052–2059. [CrossRef]
- Informe sobre la situación de COVID-19 en España. Available online: <https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/INFORMES/Informes%20COVID-19/Informe%20n%c2%ba%2030.%20Situaci%c3%b3n%20de%20COVID-19%20en%20Espa%c3%b1a%20a%2011%20de%20mayo%20de%202020.pdf> (accessed on 29 October 2020).
- Zhou, F.; Yu, T.; Du, R.; Fan, G.; Liu, Y.; Liu, Z.; Xiang, J.; Wang, Y.; Song, B.; Gu, X.; et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective cohort study. *Lancet Lond. Engl.* **2020**, *395*, 1054–1062. [CrossRef]
- Zheng, Z.; Peng, F.; Xu, B.; Zhao, J.; Liu, H.; Peng, J.; Li, Q.; Jiang, C.; Zhou, Y.; Liu, S.; et al. Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis. *J. Infect.* **2020**, *81*, e16–e25. [CrossRef]
- Leung, C. Risk factors for predicting mortality in elderly patients with COVID-19: A review of clinical data in China. *Mech. Ageing Dev.* **2020**, *188*, 111255. [CrossRef]
- Zhang, J.; Wang, X.; Jia, X.; Li, J.; Hu, K.; Chen, G.; Wei, J.; Gong, Z.; Zhou, C.; Yu, H.; et al. Risk factors for disease severity, unimprovement, and mortality in COVID-19 patients in Wuhan, China. *Clin. Microbiol. Infect. Off. Publ. Eur. Soc. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* **2020**, *26*, 767–772. [CrossRef]
- Cheng, Y.; Luo, R.; Wang, K.; Zhang, M.; Wang, Z.; Dong, L.; Li, J.; Yao, Y.; Ge, S.; Xu, G. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int.* **2020**, *97*, 829–838. [CrossRef]
- Liu, Y.; Du, X.; Chen, J.; Jin, Y.; Peng, L.; Wang, H.H.X.; Luo, M.; Chen, L.; Zhao, Y. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent risk factor for mortality in hospitalized patients with COVID-19. *J. Infect.* **2020**, *81*, e6–e12. [CrossRef]
- Wang, L.; He, W.; Yu, X.; Hu, D.; Bao, M.; Liu, H.; Zhou, J.; Jiang, H. Coronavirus disease 2019 in elderly patients: Characteristics and prognostic factors based on 4-week follow-up. *J. Infect.* **2020**, *80*, 639–645. [CrossRef]
- Smith, A.A.; Fridling, J.; Ibrahim, D.; Porter, P.S. Identifying Patients at Greatest Risk of Mortality due to COVID-19: A New England Perspective. *West. J. Emerg. Med.* **2020**, *21*, 785–789. [CrossRef]
- Chilimuri, S.; Sun, H.; Alemam, A.; Mantri, N.; Shehi, E.; Tejada, J.; Yugay, A.; Nayudu, S.K. Predictors of Mortality in Adults Admitted with COVID-19: Retrospective Cohort Study from New York City. *West. J. Emerg. Med.* **2020**, *21*, 779–784. [CrossRef]

22. Sisó-Almirall, A.; Kostov, B.; Mas-Heredia, M.; Vilanova-Rotllan, S.; Sequeira-Aymar, E.; Sans-Corrales, M.; Sant-Arderiu, E.; Cayuelas-Redondo, L.; Martínez-Pérez, A.; García-Plana, N.; et al. Prognostic factors in Spanish COVID-19 patients: A case series from Barcelona. *PLoS ONE* **2020**, *15*, e0237960. [[CrossRef](#)]
23. Galloway, J.B.; Norton, S.; Barker, R.D.; Brookes, A.; Carey, I.; Clarke, B.D.; Jina, R.; Reid, C.; Russell, M.D.; Snee, R.; et al. A clinical risk score to identify patients with COVID-19 at high risk of critical care admission or death: An observational cohort study. *J. Infect.* **2020**, *81*, 282–288. [[CrossRef](#)]
24. Figliozzi, S.; Masci, P.G.; Ahmadi, N.; Tondi, L.; Koutli, E.; Aimo, A.; Stamatelopoulos, K.; Dimopoulos, M.-A.; Caforio, A.L.P.; Georgiopoulos, G. Predictors of adverse prognosis in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Clin. Invest.* **2020**, *50*, e13362. [[CrossRef](#)]
25. Turcotte, J.J.; Meisenberg, B.R.; MacDonald, J.H.; Menon, N.; Fowler, M.B.; West, M.; Rhule, J.; Qureshi, S.S.; MacDonald, E.B. Risk factors for severe illness in hospitalized Covid-19 patients at a regional hospital. *PLoS ONE* **2020**, *15*, e0237558. [[CrossRef](#)]
26. Pascual Gómez, N.F.; Monge Lobo, I.; Granero Cremades, I.; Figuerola Tejerina, A.; Ramasco Rueda, F.; von Wernitz Teleki, A.; Arrabal Campos, F.M.; Sanz de Benito, M.A. Potential biomarkers predictors of mortality in COVID-19 patients in the Emergency Department. *Rev. Esp. Quimioter. Publ. Of. Soc. Esp. Quimioter.* **2020**, *33*, 267–273. [[CrossRef](#)]
27. Wortham, J.M.; Lee, J.T.; Althomsons, S.; Latash, J.; Davidson, A.; Guerra, K.; Murray, K.; McGibbon, E.; Pichardo, C.; Toro, B.; et al. Characteristics of Persons Who Died with COVID-19—United States, February 12–May 18, 2020. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* **2020**, *69*, 923–929. [[CrossRef](#)]
28. Gómez Sáenz, J.T.; Quintano Jiménez, J.A.; Hidalgo Requena, A.; González Béjar, M.; Gérez Callejas, M.J.; Zangróniz Uruñuela, M.R.; Moreno Vilaseca, A.; Hernández García, R. Chronic obstructive pulmonary disease: Morbimortality and healthcare burden. *Semergen* **2014**, *40*, 198–204. [[CrossRef](#)]
29. Gao, Q.; Hu, Y.; Dai, Z.; Xiao, F.; Wang, J.; Wu, J. The epidemiological characteristics of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in Jingmen, Hubei, China. *Medicine* **2020**, *99*, e20605. [[CrossRef](#)]
30. Klang, E.; Kassim, G.; Soffer, S.; Freeman, R.; Levin, M.A.; Reich, D.L. Severe Obesity as an Independent Risk Factor for COVID-19 Mortality in Hospitalized Patients Younger than 50. *Obesity* **2020**, *28*, 1595–1599. [[CrossRef](#)]
31. Palaiodimos, L.; Kokkinidis, D.G.; Li, W.; Karamanis, D.; Ognibene, J.; Arora, S.; Southern, W.N.; Mantzoros, C.S. Severe obesity, increasing age and male sex are independently associated with worse in-hospital outcomes, and higher in-hospital mortality, in a cohort of patients with COVID-19 in the Bronx, New York. *Metabolism* **2020**, *108*, 154262. [[CrossRef](#)]
32. Giacomelli, A.; Ridolfo, A.L.; Milazzo, L.; Oreni, L.; Bernacchia, D.; Siano, M.; Bonazzetti, C.; Covizzi, A.; Schiuma, M.; Passerini, M.; et al. 30-day mortality in patients hospitalized with COVID-19 during the first wave of the Italian epidemic: A prospective cohort study. *Pharmacol. Res.* **2020**, *158*, 104931. [[CrossRef](#)]
33. Gil-Rodrigo, A.; Miró, Ò.; Piñera, P.; Burillo-Putze, G.; Jiménez, S.; Martín, A.; Martín-Sánchez, F.J.; Jacob, J.; Guardiola, J.M.; García-Lamberechts, E.J.; et al. Analysis of clinical characteristics and outcomes in patients with COVID-19 based on a series of 1000 patients treated in Spanish emergency departments. *Emerg. Rev. Soc. Espanola Med. Emerg.* **2020**, *32*, 233–241.
34. Wu, T.; Zuo, Z.; Kang, S.; Jiang, L.; Luo, X.; Xia, Z.; Liu, J.; Xiao, X.; Ye, M.; Deng, M. Multi-organ Dysfunction in Patients with COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis. *Aging Dis.* **2020**, *11*, 874–894. [[CrossRef](#)]
35. Xie, J.; Covassin, N.; Fan, Z.; Singh, P.; Gao, W.; Li, G.; Kara, T.; Somers, V.K. Association Between Hypoxemia and Mortality in Patients With COVID-19. *Mayo Clin. Proc.* **2020**, *95*, 1138–1147. [[CrossRef](#)]
36. Laguna-Goya, R.; Utrero-Rico, A.; Talayero, P.; Lasa-Lazaro, M.; Ramirez-Fernandez, A.; Naranjo, L.; Segura-Tudela, A.; Cabrera-Marante, O.; de Frias, E.R.; Garcia-Garcia, R.; et al. IL-6-based mortality risk model for hospitalized patients with COVID-19. *J. Allergy Clin. Immunol.* **2020**, *146*, 799–807.e9. [[CrossRef](#)]
37. Yang, W.; Sirajuddin, A.; Zhang, X.; Liu, G.; Teng, Z.; Zhao, S.; Lu, M. The role of imaging in 2019 novel coronavirus pneumonia (COVID-19). *Eur. Radiol.* **2020**, *30*, 4874–4882. [[CrossRef](#)]
38. Bashash, D.; Hosseini-Baharanchi, F.S.; Rezaie-Tavirani, M.; Safa, M.; Akbari Dilmaghani, N.; Faranoush, M.; Abolghasemi, H. The Prognostic Value of Thrombocytopenia in COVID-19 Patients; a Systematic Review and Meta-Analysis. *Arch. Acad. Emerg. Med.* **2020**, *8*, e75.
39. Pan, F.; Yang, L.; Li, Y.; Liang, B.; Li, L.; Ye, T.; Li, L.; Liu, D.; Gui, S.; Hu, Y.; et al. Factors associated with death outcome in patients with severe coronavirus disease-19 (COVID-19): A case-control study. *Int. J. Med. Sci.* **2020**, *17*, 1281–1292. [[CrossRef](#)]
40. Mousavi, S.A.; Rad, S.; Rostami, T.; Rostami, M.; Mousavi, S.A.; Mirhoseini, S.A.; Kiumarsi, A. Hematologic predictors of mortality in hospitalized patients with COVID-19: A comparative study. *Hematol. Amst. Neth.* **2020**, *25*, 383–388. [[CrossRef](#)]
41. Azoulay, E.; Fartoukh, M.; Darmon, M.; Géri, G.; Voiriot, G.; Dupont, T.; Zafrani, L.; Girodias, L.; Labbé, V.; Dres, M.; et al. Increased mortality in patients with severe SARS-CoV-2 infection admitted within seven days of disease onset. *Intensive Care Med.* **2020**, *46*, 1714–1722. [[CrossRef](#)]
42. Lang, M.; Buch, K.; Li, M.D.; Mehan, W.A.; Lang, A.L.; Leslie-Mazwi, T.M.; Rincon, S.P. Leukoencephalopathy Associated with Severe COVID-19 Infection: Sequela of Hypoxemia? *AJNR Am. J. Neuroradiol.* **2020**, *41*, 1641–1645. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
43. Marengoni, A.; Zucchelli, A.; Grande, G.; Fratiglioni, L.; Rizzuto, D. The impact of delirium on outcomes for older adults hospitalised with COVID-19. *Age Ageing* **2020**, *49*, 923–926. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

2ºA) REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LAS REGLAS DE PREDICCIÓN CLÍNICA DE MOTALIDAD POR COVID-19 SEVERO.

2ºB) ESTUDIO DE EVALUACIÓN DE RIESGO DE SESGO Y APLICABILIDAD DE LAS REGLAS DE PREDICCIÓN CLINICA.

*“Predicting In-Hospital Mortality in Severe COVID-19:
A Systematic Review and External Validation of Clinical
Prediction Rules”*

Biomedicines 2022

JCR Impact Factor 2021: 4.757. Category: Medicine, Research & experimental. (62/139) quartile Q2

Diseño: 2ºA) Revisión sistemática.

Se realizó una revisión sistemática de las bases de datos MEDLINE, EMBASE, Scopus y Web of Science (WOS) que fue registrada en PROSPERO, el Registro Internacional Prospectivo para Revisiones Sistemáticas (<http://www.crd.york.ac.uk/>), con el número CRD42020226076. Se incluyeron los estudios que a) describían el desarrollo, derivación y/o validación de una herramienta multivariable para predecir riesgo de mortalidad en pacientes con diagnóstico confirmado de COVID-19 grave, b) indicaban la sensibilidad y especificidad de la herramienta o daban suficientes datos para calcularla y, c) definían la combinación de variables utilizadas. Se redactó el informe conforme a la declaración *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA), guía para mejorar la integridad de las publicaciones de las revisiones sistemáticas y metaanálisis. La extracción de datos se hizo con la plantilla preestablecida *CHARMS check list* (evaluación crítica y extracción de datos para revisiones sistemáticas de estudios de modelos de predicción).

Diseño 2º B) Estudio observacional analítico de aplicabilidad

Para evaluar la calidad metodológica de los estudios con respecto al riesgo de sesgo y aplicabilidad se utilizó la herramienta PROBAST. La capacidad de discriminación de cada una de las reglas de predicción se determinaron bien mediante curvas ROC (AUROC ó *area under the receiver operator characteristic curve*) o bien el índice de concordancia (*C*)-index. La capacidad predictiva de las diferentes reglas de predicción clínica se validó externamente mediante su aplicación a la población ingresada en nuestro hospital durante la primera ola de la pandemia, siempre que las variables incluidas en cada regla estuviesen disponibles.



Article

Predicting In-Hospital Mortality in Severe COVID-19: A Systematic Review and External Validation of Clinical Prediction Rules

Modesto M. Maestre-Muñiz ^{1,2} , Ángel Arias ^{3,4,5,6} and Alfredo J. Lucendo ^{4,5,6,7,*}

- ¹ Department of Internal Medicine, Hospital General de Tomelloso, 13700 Ciudad Real, Spain
² Department of Medicine and Medical Specialties, Universidad de Alcalá, 28801 Alcalá de Henares, Spain
³ Hospital General La Mancha Centro, Research Unit, Alcázar de San Juan, 13600 Ciudad Real, Spain
⁴ Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Instituto de Salud Carlos III, 28006 Madrid, Spain
⁵ Instituto de Investigación Sanitaria La Princesa, 28006 Madrid, Spain
⁶ Instituto de Investigación Sanitaria de Castilla-La Mancha (IDISCAM), 13700 Tomelloso, Spain
⁷ Department of Gastroenterology, Hospital General de Tomelloso, 13700 Ciudad Real, Spain
* Correspondence: ajlucendo@hotmail.com; Tel.: +34-926-525-927



Citation: Maestre-Muñiz, M.M.; Arias, Á.; Lucendo, A.J. Predicting In-Hospital Mortality in Severe COVID-19: A Systematic Review and External Validation of Clinical Prediction Rules. *Biomedicines* **2022**, *10*, 2414. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10102414>

Academic Editors: Melchor Álvarez de Mon, Miguel A. Ortega, José-Antonio Girón-González, Miguel A. Alvarez-Mon, Jorge Monserrat, Natalio García-Honduvilla and Luis G Guijarro

Received: 17 July 2022

Accepted: 5 September 2022

Published: 27 September 2022

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2022 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Abstract: Multiple prediction models for risk of in-hospital mortality from COVID-19 have been developed, but not applied, to patient cohorts different to those from which they were derived. The MEDLINE, EMBASE, Scopus, and Web of Science (WOS) databases were searched. Risk of bias and applicability were assessed with PROBAST. Nomograms, whose variables were available in a well-defined cohort of 444 patients from our site, were externally validated. Overall, 71 studies, which derived a clinical prediction rule for mortality outcome from COVID-19, were identified. Predictive variables consisted of combinations of patients' age, chronic conditions, dyspnea/taquipnea, radiographic chest alteration, and analytical values (LDH, CRP, lymphocytes, D-dimer); and markers of respiratory, renal, liver, and myocardial damage, which were mayor predictors in several nomograms. Twenty-five models could be externally validated. Areas under receiver operator curve (AUROC) in predicting mortality ranged from 0.71 to 1 in derivation cohorts; C-index values ranged from 0.823 to 0.970. Overall, 37/71 models provided very-good-to-outstanding test performance. Externally validated nomograms provided lower predictive performances for mortality in their respective derivation cohorts, with the AUROC being 0.654 to 0.806 (poor to acceptable performance). We can conclude that available nomograms were limited in predicting mortality when applied to different populations from which they were derived.

Keywords: COVID-19; clinical prediction rules; nomograms; external validation; systematic review

1. Introduction

The first cases of pneumonia caused by a new coronavirus [1] were reported just over three years ago in Wuhan, China [2]. The disease caused by coronavirus 2019 (COVID-19) has since spread globally to constitute a public health emergency of international concern [3]. Although most patients had mild or moderate symptoms, a proportion of severely ill patients progressed rapidly to acute respiratory failure, with mortality in 49% [4]. Early identification and supportive care could effectively reduce the incidence of critical illness and in-hospital mortality. Hence, from the early stages of the pandemic, many risk-prediction models, or nomograms, were developed [5] by integrating demographic, clinical, and exploratory findings during early contact with health care systems. However, the merits of most available tools still remain unclear since many were developed to predict a diverse mix of complications (including aggravated disease, need for invasive ventilation, or admission to ICU) in addition to in-hospital mortality; furthermore, most had not been applied to different patient cohorts to those from which they were derived.

External validation is essential before implementing nomograms in clinical practice [6]; however, almost no prognostic model for in-hospital mortality for COVID-19 has as yet been validated.

In this research, we aimed to systematically review and critically appraise all currently available prediction models for in-hospital mortality caused by COVID-19. We also aim to compare prediction performances by retrospectively applying nomograms to a well-defined severe patient series admitted to our hospital.

2. Materials and Methods

2.1. Eligibility Criteria and Searches

This review was conducted and is reported in accordance with the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis (PRISMA) guidelines; a study protocol was registered with PROSPERO [CRD42020226076]. The MEDLINE, EMBASE, Scopus, and Web of Science (WOS) databases were searched for literature published up to 25 August 2021 (Table S1). No restrictions were applied to language or methodological design. No restrictions were placed on prediction horizon (how far ahead the model predicts) within the admission period, or countries or study settings. Additional relevant papers were identified by screening reference lists of included documents. Literature searches were repeated on 20 April 2022 to retrieve the most recent papers and provide updated results.

Studies were included if they (a) described the development/derivation and/or validation of a multivariable tool designed to predict risk of in-hospital mortality in patients with a confirmed diagnosis of severe COVID-19 infection, (b) provided the sensitivity and specificity of the tool or gave sufficient data to allow these metrics to be calculated, and (c) defined the variables or combination of variables used to predict the risk of mortality from COVID-19.

2.2. Study Selection

Two reviewers (MM-M and AJL) independently screened titles and abstracts against eligibility criteria. Potentially eligible papers were obtained, and the full texts were independently examined by the same reviewers. Any disagreements were resolved through discussion.

2.3. Data Extraction and Synthesis

Data extraction of included articles was undertaken by two independent reviewers (MM-M and AJL) and checked against full-text papers by a third reviewer (AAA) to ensure accuracy. Using a predeveloped template based on the CHARMS (critical appraisal and data extraction for systematic reviews of prediction modeling studies) checklist [7], information was extracted on study characteristics, source of data, participant eligibility and recruitment method, sample size, method for measurement of outcome, number, type and definition of predictors, number of participants with missing data for each predictor and handling of missing data, modeling method, model performance, and whether priori cut points were used. In addition, we assessed the method used for testing model performance, and the final and other multivariable models.

For all in-hospital mortality prediction models, area under the receiver operator characteristic curve (AUROC) or concordant (C)-index was used to compare discrimination (the ability of a tool to identify those patients who died from COVID-19 from those who did not). Due to the marked heterogeneity of included studies in terms of the study designs, populations, variable definitions, selection of predictors, use of different tool thresholds, and variable modeling performance, we were unable to perform any meta-analyses. Instead, performance characteristics were summarized in tabular form and a narrative synthesis approach was used.

2.4. Risk of Bias Assessment

PROBAST (prediction model risk of bias assessment tool) was used to assess the risk of bias and applicability of the included studies [8]. PROBAST assesses both the risk of bias and concerns regarding applicability of a study that develops or validates a multivariable diagnostic or prognostic prediction model. It includes 20 signaling questions across 4 domains (participants, predictors, outcome, and analysis). Each domain was rated as having “high”, “low”, or “unclear” (where insufficient information was provided) risk of bias. Two reviewers (A.A. and A.J.L.) independently assessed each study. Ratings were compared and disagreements were resolved by consensus.

2.5. External Validation of Included Clinical Prediction Rules

External validation was carried out as long as the variables integrated in a model were available among those registered in an external validation cohort of patients. No other restrictions were placed on the type of variable that could be included in a tool.

Data on 444 adults with confirmed SARS-CoV-2 infections, who were admitted to our hospital due to severe COVID-19 between 26 February to 31 May 2020 and with a 90-day follow-up period available, were used for the external validation of selected clinical prediction rules. Detailed methods and clinical and demographic characteristics of this patient series have been previously described [9,10]. All patients were independent from the data used in the derivation of any of the included clinical prediction rules. Data from the validation cohort were recoded to reproduce predictors and primary outcomes of each included clinical prediction rule, and modifications were made to match available data. The same point assignment and cut-off values provided by original derivation cohorts were used for external validation analyses.

3. Results

The systematic review flow-chart is shown in Figure 1. Overall, 71 studies with a derivation of a clinical prediction rule for mortality outcome from COVID-19 were identified [2,11–80]. Forty studies used data from patients from China [2,11–14,20–22,24,26,27,29–33,40–42,44,45,48,51,53–55,59–61,63,65–67,69,70,74,78–80], eight from the United States [37,38,43,46,62,64,75,77], five from Spain [28,35,36,50,76], three from the United Kingdom [15,18,23], six from Italy [17,47,52,57,58,73], two from Mexico [16,49], four from Korea [19,34,68,71], two from Turkey [39,56], and one from Pakistan [25].

The search strategy in the different databases is detailed in Table S1. The characteristics of the included clinical prediction rules are shown in Table S2.

Study data were collected between 1 January and 20 May 2020, during the first wave of the pandemic; the earliest data were provided by Chinese hospitals, all of them prior to 31 March 2020. The latest admissions were recorded in hospitals in the US and Mexico, all of them between the beginning of March and the end of May 2020.

Fifty-five studies aimed to exclusively predict in-hospital mortality [2,11,14–16,18–24,29–32,34–36,39–45,47,50–52,54,56–62,64–77,79], while thirteen reported on combined outcomes (progression of COVID-19 to severe, including need for invasive artificial respiration, ICU admission, or death) [12,17,25–28,33,35,37,38,46,55,80]. We ensured deceased patients were effectively included among the dataset and numbers reported. Among studies aimed at reporting on disease progression, a predictive nomogram for mortality was specifically provided in nine of the studies [17,25,27,28,37,38,46,49,80] but not in the other four [12,26,33,55].

Study setting included general population from database sources [19,23,49,58,68,71], clinical records from series of patients admitted to hospital [2,11,12,14,16–18,20–22,24,25,27–32,34–48,50–57,59–67,69,70,72,73,75,77,79,80], and healthcare databases [15,74,76]. One clinical prediction rule was developed exclusively from patients admitted to ICU [33].

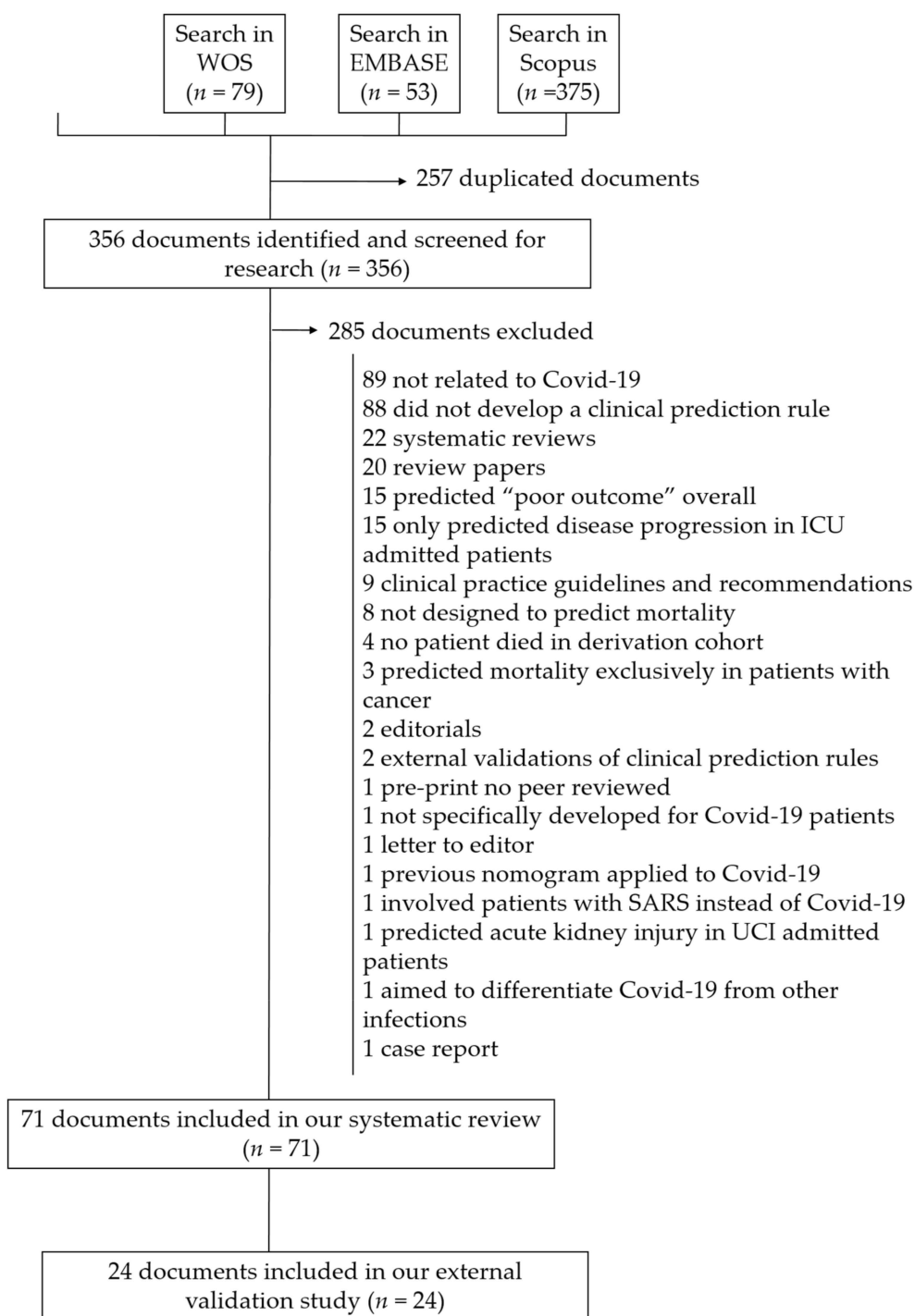


Figure 1. Flow diagram of included documents.

All studies used a retrospective design for derivation and 21 were performed in multiple centers [12,13,15,16,19,21,23,24,26,28,29,31,34,43,45,47–49,52,54]. Among nomograms developed from hospital records, the derivation sample size was small (less than 300 patients) in 24 studies [2,12,14,17,25,27,28,30–35,37,40,42,47,48,55,67,73,78,79] and relatively small (300 to 500 patients) in 14 studies [11,13,16,18,20,22,39,41,44,51,60,74,75,80]. Only 20 hospital-based studies derived mortality prediction rules from series over 1000 patients [21,24,26,36,38,43,50,52,54,59,62,63,65,66,68–72,77]. Large administrative databases of COVID-19-infected patients and hospitalizations of over 10,000 patients were used in four studies [15,19,23,49] (Table S2).

Thirty-four nomograms were derived and validated (in different patients from the same institution) in the same study; random training test splits [14,17–19,23,24,30,32,33,41,45,50,51,55,59–63,65–67,71,75–77] and temporal splits [15,43,44,46,53,70] were performed in fourteen and five studies, respectively. One study performed validation by leave-one-hospital-out cross validation [72].

Only 12 studies externally validated their clinical prediction tool in a cohort of patients in a different institution [11,13,26,38,48,52,55,65,66,70,74,75] from which it was derived.

Overall, data from 317,840 SARS-Cov-2-infected patients were included in the derivation cohorts of the 71 predictive models, 36,882 of whom died. The percentage of deaths varied widely between studies, from 2.2% to 48.9%.

Patients with missing data for any predictor were excluded from analyses in 17 studies [16,18,19,24,29,30,32,40,42,48,51,53,56,59,64,71,78], missing values were provided by imputation methods in a further 21 [11,14,23,26,33,38,43–45,50,52,58,60,63,69,72,74,75], or were not reported in the remaining [2,12,13,15,17,20–22,25,28,31,34–37,39,41,46,47,49,54,55,57,61,66,67,73,76,77,79,80]. The absence of predictors was most likely a random event and was not associated with the outcome.

3.1. Models to Predict Risks of COVID-19-Related Mortality in Hospitalized Patients

Overall, 67 models identified predictors for risk of COVID-19-related mortality in patients admitted to hospitals, and a further 3 also included information from the general population and/or out-patients [19,23,49,71,77]. The vast majority of these studies used multivariable logistic regression models to identify predictors [2,12–14,16–18,20–22,24–27,30–35,37–39,41,43,45–49,51–54,56–59,62–66,68–80]. Least absolute shrinkage and selection operator (LASSO) were used in 14 studies [11,19,20,23,26,38,42,51,55,59,61,63,67,79], machine learning techniques were applied in an additional 12 [15,19,24,33,38,43,44,48,50,74–76], random decision forest or gradient decision trees (GBDT) in 10 studies [24,29,43,48,50,60,63,72,75,76], and artificial neural networks in 4 studies [18,36,50,76]. In nineteen studies, several of these methods of derivation were applied together [18–20,24,26,33,38,43,48,50,51,59,60,63,72,74–76,79].

The complete data on predictors were reported in all the 71 studies, and formulas to calculate mortality risks were provided or could be extracted in 32 studies (Table S2). The authors of three additional studies for which we were unable to find the formula [2,31,32] were twice contacted by email but did not respond. In the remaining studies, the formula could not be provided, as these predictive models were derived from complex techniques (decision trees or machine learning). Eight predictive models provided an online-available tool to automatically predict outcomes [15–17,26,48,50,52].

The most frequently used prognostic variables for mortality (included at least five times among the different nomograms) were age (in 53 models), diabetes mellitus (in 11 models), chronic lung disease (COPD or asthma) (8 models), heart disease or cardiac failure (in 13), chronic kidney insufficiency (in 10), hypertension (in 7), and chronic liver disease (in 5 models). Comorbidity, defined either as number of conditions selected from a predefined list or Charlson's index, were recognized as determinants for mortality in nine additional models.

Clinical predictors at admission included in final models consisted of dyspnea/taquipnea (14 models) and radiographic chest alteration (7 models). Analytical variables at admission identified as predictors included serum lactate dehydrogenase (LDH) in 24 prediction rules, C-reactive protein in 28 models, lymphocytes (either absolute number per μL or neutrophils-to-lymphocytes ratio) in 23 models, renal function (defined in terms of urea, BUN, serum creatinine, or glomerular filtration rates) in 20 models, and respiratory function parameters (peripheral O₂ saturation, supplemental O₂ at admission, PaO₂/FiO₂, or alveolar-arterial oxygen gradient) in 23 prediction models. D-dimer was included in 16 models and platelet count in 8 additional ones. Markers for liver injury (elevated bilirubin or aminotransferase levels) and myocardial damage (including either troponin I, myoglobin, or creatine phos-

phokinase) were included as predictors for mortality in 17 and 7 nomograms, respectively. Details on all predictors included in final models are provided in Table S2.

3.2. Risk of Bias

Twenty-five studies were at high risk of bias (ROB) according to assessment with PROBAST, and a further twenty-three showed an unclear ROB (Figure 2 and Table S3). This suggests that their performances when used in predicting in-hospital mortality caused by COVID-19 is probably lower than that reported. Fifty-seven studies (80.3%) were evaluated as being of low ROB for the participants' domain, thus indicating that the participants enrolled in the studies were representative of the models' targeted populations. All but 19 studies had a low ROB for the predictor domain (with the remaining being unclear), which indicates that predictors were available at the models' intended time of use and clearly defined, or independent from mortality. There were concerns about bias induced by the outcome measurement in ten studies, especially due to lack of information on time intervals between predictor assessment and outcome determination as a result of registering data from infected outpatients, or for confusingly considering losses to follow-up as deceased patients. Twenty-two studies were evaluated as high ROB for the analysis domain, mainly because calibration was not assessed, or due to risk of model overfitting when complex modeling strategies were used.



Figure 2. Risk of bias assessment according to the Prediction model Risk of Bias Assessment Tool (PROBAST).

The applicability of the different CPRs was also assessed. High ROB in population domain was mainly due to inclusion of patients without severe COVID-19 in original derivation cohorts. Studies that derived CPR for disease progression outcomes were evaluated as being of unclear ROB. Predictors derived from patient cohorts with small numbers of deceased patients determined their unclear applicability. Predictors obtained from patients in ICU were considered to be of high ROB regarding their applicability to our systematic review. Combined outcomes (e.g., disease progression) were considered of high or unclear ROB when only a minority of deceased patients was included in derivation cohorts.

3.3. Evaluation of Tool Performance in Predicting COVID-19-Related Mortality

Studies that predicted mortality in derivation cohorts reported AUROC between 0.701 and 1. C-index values ranged between 0.823 and 0.970. These values were over 0.9 (very good test) and over 0.97 (outstanding test) in 31 and 6 of the 71 predictive models,

respectively. When provided, sensitivity values for cut-off points provided by the different authors in derivation cohorts ranged between 32% and 98.4%, with specificity ranging from 100% to 38.6%.

Overall, 33 predictive models were applied to new patients (internal validation). No major differences among derivation and internal validation cohorts were found in 5 of the studies [11,23,43,51,66]; in 7 studies, a significantly lower mortality rate was documented in internal validation cohorts [17,38,44,65,70,81,82], and 14 studies provided no details on differences in demographic and clinical features between derivation and internal validation patient subsets [14,18,19,24,26,30,32,33,45,46,48,50,53,55]. Overall, prediction models provided AUROC ranging from 0.73 to 0.991 and were quite similar to those provided in derivation cohorts, with only two nomograms proving lower predictive performance [17,30].

For all the 11 studies that externally validated their clinical prediction rules in patients from different institutions, the observed prediction performances were quite similar in each validation subcohort compared to respective derivation cohorts [11,13,26,38,48,52,55,65,70,74,75]. Thus, AUROC in Weng et al. were 0.921 and 0.975 in derivation and external validation cohorts [11], respectively; Xiao et al. studies provided 0.943 and 0.826 for derivation and validation, respectively [81]; Liang et al. provided AUROC of 0.88 for both derivation and validation cohorts [26]; the XGBoost model used by Vaid et al. provided AUC-ROC values 0.853 and 0.85, respectively, for derivation and validation cohorts [38]; Magro et al. provided AUROC values of 0.822 and 0.820 for the derivation and external validation cohorts [52]; and they were 0.943 and 0.878 in the study by Zhang et al. [55]. In addition, Li developed a CPR from a hospital in Wuhan, China, which provided a C-index of 0.97 in the derivation cohort. It was 0.96 in the internal validation cohort recruited in a second hospital in Wuhan and 0.92 when externally validated in a third neighboring hospital [70]. Similar results were found by He et al. as well in their study involving patients from three hospitals in the Hubei province, China [65].

Notably, external validation was mostly performed for patient cohorts from the same cities or countries that the prediction rules were derived in. However, Rahman et al. derived a prognostic model from 375 COVID-19 patients admitted to Tongji Hospital, China, with an AUROC value of 0.961; when it was validated with an external cohort of 103 patients of Dhaka Medical College, Bangladesh, the AUC value was 0.963 [75].

Sample sizes for data that were used in external validation of each clinical prediction rule were smaller than the respective derivation cohort.

3.4. External Validation in the Same New Cohort of Patients

Predicting variables included in 25 out of the 71 prognostic models identified in our systematic review were present in our local cohort of patients [11,12,15,16,22,25,26,28,30,34,35,37,39,40,45,47–50,56,60,62,71,81], thus allowing external validation on its performance in a separate clinical setting [9] to assess how the rule could be used in real-life. Prediction rules were validated on subcohorts that included 208 to 444 patients (depending on the number of cases that had all the variables incorporated in each model). For all 25 prognostic models, prediction performances for mortality were notably lower than in the respective derivation cohorts or internal validation cohorts, with AUROC values ranging from 0.654 to 0.806 (poor to acceptable performance). No nomogram was considered good or outstanding to predict in-hospital mortality among our own cohort of patients. A wide variability of sensitivity (ranging 15.5% to 100%) and specificity (1.3% to 98.5%) was found when the best cut-off values (as provided by original authors) were selected (Table 1). Figure 3 represents a comparator of receiver operator characteristic curves for low ROB predictive models for in-hospital mortality, applicable to our external validation population.

Table 1. Prognostic models for mortality from COVID-19, externally validated in a cohort of patients admitted to Tomelloso General Hospital, Spain. Risk categories and cut-off points were defined according to original models. Performance of each model (area under receiver operator curve (AUROC), sensitivity (%), specificity (%), and positive predictive value (PPV)/negative predictive value (NPV) (%) with 95% confidence intervals), if reported, were calculated over model validation subcohort of N participants.

Clinical Prediction Tool; Author, Journal, Year Reference	N	Mean Score (Standard Deviation; Rank)	Risk Categories	AUROC (95% CI)	Cut-Off Point	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)	PPV (95% CI)	NPV (95% CI)
Acar HC. BMC Infect Dis 2021 [56]	84	21.1 (8.6; 4 to 42)	Low risk High risk	0.806 (0.710–0.901)	<17 points >38 points	100% 12.5%	28.1% 98.5%	39.7% 66.7%	100% 82.7%
Bello-Chavolla OY. J Clin Endocrinol Metab 2020 [49]	444	9.85 (3.1; 6 to 16)	Low risk Mild risk Moderate risk High risk Very high risk	0.672 (0.620–0.724)	≤0 points ≤3 points ≤6 points ≥10 points	100% 98.6% 95.1% 90.2–97.6 83.8% (76.9–89)	1.3% (0.5–3.4) 7% (4.6–10.4) 10.9% (7.9–14.9) 42.4% (36.9–48)	32.3% (28.1–36.8) 33.3% (28.9–37.9) 33.4% (29–38.2) 40.6% (35.1–46.3)	100% (51–100) 91.3% (73.2–97.6) 82.5% (68–91.3) 84.8% (78.2–89.6)
Cheng A. Int J Antimicrob Agents 2020 [22]	328	7.07 (5.7; 1.39 to 37.28)	Low risk High risk	0.654 (0.588–0.720)	BUN ≥ 4.6 and D-Dimer ≥ 0.845	46.1% (36.1–56.4)	79.8% (74.3–84.4)	46.1% (36.1–56.4)	79.8% (74.3–84.4)
Chowdhury MHE. Cognit Comput 2021 [60]	286	15.13 (2.2; 9 to 22.3)	Low risk Moderate risk High risk	0.798 (0.736–0.859)	<10.4 pts 10.4–12.65 >12.65 pts	100% (94.9–100) 97.2% (90.3–99.2)	1.9% (0.7–4.7) 14% (10–19.2)	25.2% (20.5–30.6) 27.2% (22.1–32.9)	100% (51–100) 93.8 (79.9–98.3)
Ebell MH. J Am Board Fam Med 2021 [62]	438	NoLab: 5.76 (2; 3 to 10)	Low risk Moderate risk High risk	0.748 (0.700–0.796)	0–1 pts 2–5 pts ≥6 pts	0 256 (58.4%) 182 (41.6%)	69.7% (64.2–74.6) 10.7% (7.6–14.8)	50% (42.8–57.2) 33.1% (28.6–37.9)	81.6% (76.4–85.9) 93.9 (80.4–98.3)
	420	SimpleLab: 14.3 (5.4; 6 to 29)	Low risk Moderate risk High risk	0.752 (0.702–0.803)	0–7 pts 8–11 pts ≥12 pts	33 (7.9%) 108 (25.7%) 279 (66.4%)	43.8% (38.2–49.5)	41.6% (35.9–47.4)	90.1% (84–94)
Hu C. Int J Epidemiol 2020 [48]	324	Risk Score –1.71 (2.1; –19.7 to 2.5) Probability of death 24.2 (21; 0 to 92.5)	>50% <50%	0.679 (0.614–0.745)	50%	25.3% (17.3–35.3)	89.9% (85.4–93.1)	47.8% (34.1–61.9)	76.6% (71.3–81.2)
Ji D. Clin Infect Dis. 2020 [12]	334	10.88 (2; 5 to 13)	Low risk Intermediate risk High risk	0.670 (0.608–0.732)	6 9	100% (95.5–100) 98.8% (93.4–99.8)	5.6% (3.4–9.1) 21.5% (16.9–27)	25.7% (21.2–30.8) 29.1% (24.1–34.7)	100% (78.5–100) 98.2% (90.4–99.7)
Kamran SM. Cureus. 2020 [25]	358	6.58 (1.5; 3 to 10)	Low risk High risk	0.756 (0.702–0.809)	9 points	32.7% (24.7–41.9)	92.7% (88.8–95.4)	66.7% (53.4–77.8)	75.7% (70.5–80.1)
Knight SR. BMJ. 2020 [15]	417	8.60 (4; 0 to 18)	Low risk Moderate risk High risk	0.765 (0.717–0.813)	≤3 points ≤8 points ≤14 points	97.7% (93.4–99.2) 79.8% (72.1–85.9) 12.4% (7.8–19.2)	18.4% (14.4–23.3) 55.9% (50.1–61.5) 96.9% (94.2–98.3)	34.9% (30.2–40) 44.8% (38.5–51.2) 64% (44.5–79.8)	94.6% (85.4–98.2) 86.1% (80.4–90.3) 71.2% (66.5–75.4)

Table 1. Cont.

Clinical Prediction Tool; Author, Journal, Year Reference	N	Mean Score (Standard Deviation; Rank)	Risk Categories	AUROC (95% CI)	Cut-Off Point	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)	PPV (95% CI)	NPV (95% CI)
Liang W. JAMA Intern Med 2020 [26]	304	162.8 (37.2; 70.5 to 268)	—	0.795 (0.739–0.850)	—	—	—	—	—
Lorente L. Anaesth Crit Care Pain Med 2020 [28]	438	14.69 (2; 121 to 28.6)	Low risk High risk	0.636 (0.582–0.689)	>13%	95% (90–97.5)	17.1% (13.2–21.7)	34.7% (30.1–39.7)	87.9% (77.1–94)
Ma X. Epidemiol Infect 2020 [30]	326	0.4148 (2.4; –6.41 to 8.89)	—	0.800 (0.744–0.857)	—	—	—	—	—
Moon HJ. J Korean Med Sci. 2021 [71]	444	LR: 196.3 (41.2; 59 to 271.5) CR: 186.4 (37.3; 60.6 to 255.2)	—	0.689 (0.639–0.740) 0.688 (0.638–0.739)	—	—	—	—	—
Park JG. BMJ Open. 2020 [34]	331	3.24 (5.8; 0.18 to 89.01)	Low risk High risk	0.725 (0.667–0.782)	≥4.95	22.3% (15.1–31.8)	92.8% (88.8–95.5)	55.3% (39.7–69.9)	75.1% (69.8–79.7)
Salto-Alejandro S. J Infection. 2020 [35]	321	–0.87 (1.98; –4.6 to 3.1)	Low risk High risk	0.654 (0.587–0.720)	>0.5	38.5% (28.4–49.6)	76.5% (70.8–81.4)	34.5% (25.3–44.9)	79.5% (73.9–84.2)
Soto-Mota A et al. J Am Coll Emerg Physicians Open 2020 [16]	298	55.79 (32.3; 0 to 100)	>65 <65	0.710 (0.646–0.774)	>65	68.3% (57.6–77.4)	41.2% (34.8–47.5)	30.6% (24.4–37.6)	77.4% (68.9–84.1)
Torres-Macho J et al. J Clin Med. 2020 [50]	444	265.3 (46.9; 124 to 391)	—	0.798 (0.756–0.840)	—	—	—	—	—
Turcotte JJ. PLoS One. 2020 [40]	426	15.4 (1.7; 12.8 to 20.5)	—	0.672 (0.618–0.726)	—	—	—	—	—
Varol Y. Int J Clin Pract. 2020 [39]	438	3.9 (1.2; 0 to 5)	Low risk High risk	0.703 (0.653–0.753)	>2.5	98.6% (94.9–99.6)	19.1% (15–23.9)	36.1% (31.5–41.1)	96.6% (88.5–99.1)
Wang J. J Int Med Res. 2020 [14]	208	83.1 (18.5; 23.3 to 167.3)	Low risk High risk	0.732 (0.651–0.813)	85	78% (63.3–88)	40.7% (33.6–48.3)	24.4% (17.9–32.4)	88.3% (79.3–93.7)
Weng Z. J Transl Med 2020 [11]	320	90.28 (34; 12.1 to 223.9)	Low risk Moderate risk High risk	0.670 (0.606–0.735)	<59 >101	95.3% (88.6–98.2) 44.2% (34.2–54.7)	17.1% (12.8–22.4) 80.8% (75.2–85.3)	29.7% (24.6–35.4) 45.8% (35.5–56.5)	90.9% (78.8–96.4) 79.7% (74.2–84.4)
Xiao LS. EBioMedicine 2020 [13]	321	0.145 (1.3; –2.60 to 2.06)	Low risk High risk	0.562 (0.493–0.632)	≥ –1.508	90.9% (82.4–95.5)	83.6% (78.4–87.7)	63.6% (54.3–72)	96.7% (93.3–98.4)
Zhang S. Critical Care 2020 [45]	305	146.8 (32.7; 19.3 to 202.5)	—	0.709 (0.644–0.774)	—	—	—	—	—
Zinellu A. Eur J Clin Invest 2020 [47]	331	1.44 (0.66; 0.28 to 5.88)	Low risk High risk	0.670 (0.607–0.733)	>1.49	54.3% (44.2–64)	71.3% (65.2–76.7)	42.9% (34.3–51.8)	79.7% (73.8–84.6)

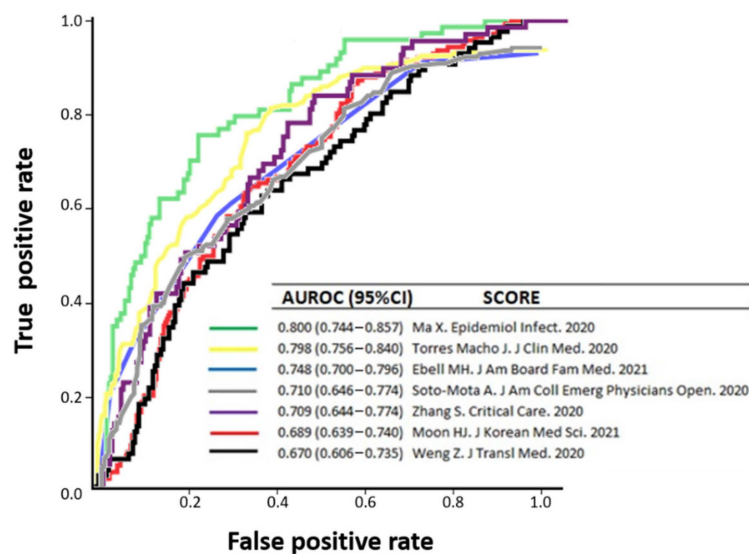


Figure 3. Comparison of receiver operator characteristic curves for low-risk-of-bias-predictive models for in-hospital mortality [11,16,30,45,50,62,71], applicable to our external validation population.

4. Discussion

In this systematic review, we identified, retrieved, and critically appraised 71 individual studies that develop prediction models to support the prognostication of death among patients with COVID-19. To our knowledge, this is the first systematic assessment and comparison of prognostic performances of existing clinical prediction rules on risk for in-hospital mortality caused by severe COVID-19. All models were developed during the first wave of the pandemic and reported very-good-to-outstanding predictive performances in derivation and internal validation cohorts.

Predictive tools comprised simple analytical values-based nomograms, nomograms which included symptoms, analytical values and imaging tests, and more complex diagnostic prediction models that incorporated symptoms, test results, and comorbid conditions. Predicting factors included in the different nomograms varied widely among studies, but many have been repeatedly associated with poor prognosis in COVID-19. Thus, advanced age, COPD, heart disease, hypertension, chronic kidney failure, and diabetes were positively associated with risk of death in at least five nomograms and have been related to progression to severe disease as well [83]. In contrast, male sex, smoking history, and obesity were exceptionally included in nomograms, despite being identified as risk factors for progression to severe disease and death in COVID-19 patients in some studies [84–86]. Organ failure, including pneumonia, respiratory insufficiency, and ischemic cardiac or liver injury were repeatedly included in nomograms and have been related to poor prognosis in independent research [87–89]. Inflammatory markers such as C-reactive protein, D-dimer, as well as lymphopenia, thrombocytopenia, and elevated LHD were recognized by the earlier literature on COVID-19 [90] and the most recent research [9]. Models developed using data from different countries agreed on including common predictive analytical values, despite most nomograms being developed by China.

The methods to develop the different prognostic models available varied greatly in terms of modeling technique, methodology, and rigor of construction. Only 15 were assessed as of low ROB for development and applicability together. The prognostic performances of most tools were evaluated solely within the study datasets, with internal validation carried out on a subset of the original cohorts, thus reproducing the AUROC values provided in derivation subsets. Internally validating on the same cohort used for derivation usually overestimated the performance of scores [91]. For relatively small data sets, as those used to derive most of the nomograms, internal validation by bootstrap techniques might not be sufficient or indicative for the model's performance in future patients [6], despite demonstrating the stability and quality of the predictors selected within

the same cohort. Only 11 tools were externally validated in other participants in the same article. However, these were almost always on patients from the same or neighboring cities as those included in the derivation cohort and therefore likely to have similar characteristics, thus showing overlapping results.

Until now, one single nomogram had been externally evaluated for its predictive capacity for COVID-19-related in-hospital mortality in a different series [49]. The predictive performance of this nomogram developed in Mexico, reduced markedly when applied to a different patient dataset from the same country [16], with the AUROC decreasing from 0.823 to 0.690. A still unpublished prediction rule derived from patients in Wuhan, China, provided C-index for death of 0.91 that only decreased to 0.74 when it was externally validated in patients admitted to hospital in London (UK) [92]. This research is, to our knowledge, the first in externally validating prediction rules for in-hospital mortality caused by COVID-19 altogether and provides further evidence of their limited performance when applied to different clinical settings. The study by Rahman et al. [75] represents a second attempt to externally validate; better results were produced, but these were affected by high risks of bias. It can be suggested therefore that each nomogram developed to predict mortality from COVID-19 should be applied to the same clinical settings from where it was derived.

The main strengths of this study include its systematic search on the multiple literature databases that index the main results of research on COVID-19; the fact that the research is up to date; and the critical appraisal of the methods and ROB of the studies retrieved. The different nomograms have been analyzed in detail and formulas to allow for the estimating of mortality risk for any population by using each of them were provided whenever possible. Finally, the predictive performance of nomograms based on demographic, clinical, and analytical parameters available in usual clinical practice were evaluated in a single external series of COVID-19 patients admitted to hospital.

Some weaknesses should be acknowledged for our study. These are mainly as a result of the heterogeneity of source documents, which derive from different populations with variable disease severity, and cared for in not necessarily comparable healthcare settings. While certain clinical and laboratory variables were identified to contribute objectively to mortality in most studies, many others varied widely among different prediction models. As several nomograms included variables that are not routinely used in clinical practice, we could not provide external validation. Additionally, we did not retrieve studies only available as preprints, which might improve after peer review. Finally, no prediction model was derived from or validated in patients infected by COVID-19 during the second and successive waves of the pandemic, and their current usefulness has not been evaluated.

5. Conclusions

To conclude, our research demonstrates the limitations of prognostic rules for risk of mortality from COVID-19 when applied to different populations from which they were derived. Demographic, clinical, and analytical determinants for risk of mortality are influenced and modulated by many factors inherent to each clinical setting, which are not easily controllable or reproducible. Once main determinants for COVID-19-related mortality at hospital admission have been identified, the best predictive models could be those developed in each particular clinical setting.

Supplementary Materials: The following supporting information can be downloaded at: <https://www.mdpi.com/article/10.3390/biomedicines10102414/s1>. Table S1: Search strategies carried out in four bibliographic databases of documents that report on clinical prediction models for hospital mortality caused by COVID-19. Table S2: Overview of prediction models for mortality risk from COVID-19 identified in a systematic review of the literature, and performance of each model in derivation cohorts. Formulas to calculate mortality risk to be applied to any population were provided or extracted from original documents. Table S3: Risk of bias assessment (using PROBAST) based on four domains across the studies that developed and/or validated prediction models for in-hospital mortality due to coronavirus disease 2019.

Author Contributions: M.M.M.-M. conceptualized the idea. Á.A. and A.J.L. initialized, conceived and supervised the project, and performed database searches. M.M.M.-M., Á.A. and A.J.L. extracted data from original sources. Á.A. carried out external validation analysis. M.M.M.-M., Á.A. and A.J.L. critically appraised all documents. A.J.L. drafted the manuscript. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research was partially funded by Association of Biomedical Research La Mancha Centro.

Institutional Review Board Statement: No authorization from an IRB was required to conduct the systematic review of the literature. The recruitment of the external validation cohort of patients with COVID-19 admitted to Tomelloso General Hospital was approved by the Ethics Committee of La Mancha-Centro General Hospital at Alcázar de San Juan (protocol code 142-C) on 24 May 2020.

Informed Consent Statement: The Ethics Committee waived the need for obtaining informed consent from patients admitted to our hospital due to COVID-19 during the first wave of the pandemic and who were used to validate the different clinical prediction rules.

Data Availability Statement: The data that support the findings of external validation of clinical prediction rules for this study are available from the corresponding author upon reasonable request.

Acknowledgments: We would like to dedicate this paper to those who have devoted their lives to the battle with coronavirus.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

- Lu, R.; Zhao, X.; Li, J.; Niu, P.; Yang, B.; Wu, H.; Wang, W.; Song, H.; Huang, B.; Zhu, N.; et al. Genomic Characterisation and Epidemiology of 2019 Novel Coronavirus: Implications for Virus Origins and Receptor Binding. *Lancet* **2020**, *395*, 565–574. [[CrossRef](#)]
- Zhou, J.; Huang, L.; Chen, J.; Yuan, X.; Shen, Q.; Dong, S.; Cheng, B.; Guo, T.-M. Clinical Features Predicting Mortality Risk in Older Patients with COVID-19. *Curr. Med. Res. Opin.* **2020**, *36*, 1753–1759. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Phelan, A.L.; Katz, R.; Gostin, L.O. The Novel Coronavirus Originating in Wuhan, China: Challenges for Global Health Governance. *JAMA* **2020**, *323*, 709–710. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Wu, Z.; McGoogan, J.M. Characteristics of and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72,314 Cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* **2020**, *323*, 1239–1242. [[CrossRef](#)]
- Wynants, L.; Van Calster, B.; Collins, G.S.; Riley, R.D.; Heinze, G.; Schuit, E.; Bonten, M.M.J.; Dahly, D.L.; Damen, J.A.A.; Debray, T.P.A.; et al. Prediction Models for Diagnosis and Prognosis of COVID-19: Systematic Review and Critical Appraisal. *BMJ* **2020**, *369*, m1328. [[CrossRef](#)]
- Bleeker, S.E.; Moll, H.A.; Steyerberg, E.W.; Donders, A.R.T.; Derksen-Lubsen, G.; Grobbee, D.E.; Moons, K.G.M. External Validation Is Necessary in Prediction Research: A Clinical Example. *J. Clin. Epidemiol.* **2003**, *56*, 826–832. [[CrossRef](#)]
- Moons, K.G.M.; de Groot, J.A.H.; Bouwmeester, W.; Vergouwe, Y.; Mallett, S.; Altman, D.G.; Reitsma, J.B.; Collins, G.S. Critical Appraisal and Data Extraction for Systematic Reviews of Prediction Modelling Studies: The CHARMS Checklist. *PLoS Med.* **2014**, *11*, e1001744. [[CrossRef](#)]
- Moons, K.G.M.; Wolff, R.F.; Riley, R.D.; Whiting, P.F.; Westwood, M.; Collins, G.S.; Reitsma, J.B.; Kleijnen, J.; Mallett, S. PROBAST: A Tool to Assess Risk of Bias and Applicability of Prediction Model Studies: Explanation and Elaboration. *Ann. Intern. Med.* **2019**, *170*, W1. [[CrossRef](#)]
- Maestre-Muñiz, M.M.; Arias, Á.; Arias-González, L.; Angulo-Lara, B.; Lucendo, A.J. Prognostic Factors at Admission for In-Hospital Mortality from COVID-19 Infection in an Older Rural Population in Central Spain. *J. Clin. Med.* **2021**, *10*, 318. [[CrossRef](#)]
- Maestre-Muñiz, M.M.; Arias, Á.; Mata-Vázquez, E.; Martín-Toledano, M.; López-Larramona, G.; Ruiz-Chicote, A.M.; Nieto-Sandoval, B.; Lucendo, A.J. Long-Term Outcomes of Patients with Coronavirus Disease 2019 at One Year after Hospital Discharge. *J. Clin. Med.* **2021**, *10*, 2945. [[CrossRef](#)]
- Weng, Z.; Chen, Q.; Li, S.; Li, H.; Zhang, Q.; Lu, S.; Wu, L.; Xiong, L.; Mi, B.; Liu, D.; et al. ANDC: An Early Warning Score to Predict Mortality Risk for Patients with Coronavirus Disease 2019. *J. Transl. Med.* **2020**, *18*, 328. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Ji, D.; Zhang, D.; Xu, J.; Chen, Z.; Yang, T.; Zhao, P.; Chen, G.; Cheng, G.; Wang, Y.; Bi, J.; et al. Prediction for Progression Risk in Patients with COVID-19 Pneumonia: The CALL Score. *Clin. Infect. Dis.* **2020**, *71*, 1393–1399. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Xiao, L.; Zhang, W.-F.; Gong, M.; Zhang, Y.; Chen, L.; Zhu, H.; Hu, C.; Kang, P.; Liu, L.; Zhu, H. Development and Validation of the HNC-LL Score for Predicting the Severity of Coronavirus Disease 2019. *eBioMedicine* **2020**, *57*, 102880. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Wang, J.; Zhang, H.; Qiao, R.; Ge, Q.; Zhang, S.; Zhao, Z.; Tian, C.; Ma, Q.; Shen, N. Thrombo-Inflammatory Features Predicting Mortality in Patients with COVID-19: The FAD-85 Score. *J. Int. Med. Res.* **2020**, *48*, 030006052095503. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

15. Knight, S.R.; Ho, A.; Pius, R.; Buchan, I.; Carson, G.; Drake, T.M.; Dunning, J.; Fairfield, C.J.; Gamble, C.; Green, C.A.; et al. Risk Stratification of Patients Admitted to Hospital with COVID-19 Using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: Development and Validation of the 4C Mortality Score. *BMJ* **2020**, *370*, m3339. [[CrossRef](#)]
16. Soto-Mota, A.; Marfil-Garza, B.A.; Martínez Rodríguez, E.; Barreto Rodríguez, J.O.; López Romo, A.E.; Alberti Minutti, P.; Alejandre Loya, J.V.; Pérez Talavera, F.E.; Ávila Cervera, F.J.; Velazquez Burciaga, A.; et al. The Low-harm Score for Predicting Mortality in Patients Diagnosed with COVID-19: A Multicentric Validation Study. *J. Am. Coll. Emerg. Physicians Open* **2020**, *1*, 1436–1443. [[CrossRef](#)]
17. Foieni, F.; Sala, G.; Mognarelli, J.G.; Suigo, G.; Zampini, D.; Pistoia, M.; Ciola, M.; Ciampani, T.; Ultori, C.; Ghiringhelli, P. Derivation and Validation of the Clinical Prediction Model for COVID-19. *Intern. Emerg. Med.* **2020**, *15*, 1409–1414. [[CrossRef](#)]
18. Abdulaal, A.; Patel, A.; Charani, E.; Denny, S.; Alqahtani, S.A.; Davies, G.W.; Mughal, N.; Moore, L.S.P. Comparison of Deep Learning with Regression Analysis in Creating Predictive Models for SARS-CoV-2 Outcomes. *BMC Med. Inform. Decis. Mak.* **2020**, *20*, 299. [[CrossRef](#)]
19. An, C.; Lim, H.; Kim, D.-W.; Chang, J.H.; Choi, Y.J.; Kim, S.W. Machine Learning Prediction for Mortality of Patients Diagnosed with COVID-19: A Nationwide Korean Cohort Study. *Sci. Rep.* **2020**, *10*, 18716. [[CrossRef](#)]
20. Chen, H.; Chen, R.; Yang, H.; Wang, J.; Hou, Y.; Hu, W.; Yu, J.; Li, H. Development and Validation of a Nomogram Using on Admission Routine Laboratory Parameters to Predict In-hospital Survival of Patients with COVID-19. *J. Med. Virol.* **2021**, *93*, 2332–2339. [[CrossRef](#)]
21. Chen, R.; Liang, W.; Jiang, M.; Guan, W.; Zhan, C.; Wang, T.; Tang, C.; Sang, L.; Liu, J.; Ni, Z.; et al. Risk Factors of Fatal Outcome in Hospitalized Subjects with Coronavirus Disease 2019 from a Nationwide Analysis in China. *Chest* **2020**, *158*, 97–105. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
22. Cheng, A.; Hu, L.; Wang, Y.; Huang, L.; Zhao, L.; Zhang, C.; Liu, X.; Xu, R.; Liu, F.; Li, J.; et al. Diagnostic Performance of Initial Blood Urea Nitrogen Combined with D-Dimer Levels for Predicting in-Hospital Mortality in COVID-19 Patients. *Int. J. Antimicrob. Agents* **2020**, *56*, 106110. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
23. Clift, A.K.; Coupland, C.A.C.; Keogh, R.H.; Diaz-Ordaz, K.; Williamson, E.; Harrison, E.M.; Hayward, A.; Hemingway, H.; Horby, P.; Mehta, N.; et al. Living Risk Prediction Algorithm (QCOVID) for Risk of Hospital Admission and Mortality from Coronavirus 19 in Adults: National Derivation and Validation Cohort Study. *BMJ* **2020**, *371*, m3731. [[CrossRef](#)]
24. Gao, Y.; Cai, G.-Y.; Fang, W.; Li, H.-Y.; Wang, S.-Y.; Chen, L.; Yu, Y.; Liu, D.; Xu, S.; Cui, P.-F.; et al. Machine Learning Based Early Warning System Enables Accurate Mortality Risk Prediction for COVID-19. *Nat. Commun.* **2020**, *11*, 5033. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
25. Kamran, S.M.; Mirza, Z.-H.; Moeed, H.A.; Naseem, A.; Hussain, M.; Fazal, I.; Saeed, F.; Alamgir, W.; Saleem, S.; Riaz, S. CALL Score and RAS Score as Predictive Models for Coronavirus Disease 2019. *Cureus* **2020**, *12*, e11368. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
26. Liang, W.; Liang, H.; Ou, L.; Chen, B.; Chen, A.; Li, C.; Li, Y.; Guan, W.; Sang, L.; Lu, J.; et al. Development and Validation of a Clinical Risk Score to Predict the Occurrence of Critical Illness in Hospitalized Patients with COVID-19. *JAMA Intern. Med.* **2020**, *180*, 1081–1089. [[CrossRef](#)]
27. Liu, J.; Liu, Z.; Jiang, W.; Wang, J.; Zhu, M.; Song, J.; Wang, X.; Su, Y.; Xiang, G.; Ye, M.; et al. Clinical Predictors of COVID-19 Disease Progression and Death: Analysis of 214 Hospitalised Patients from Wuhan, China. *Clin. Respir. J.* **2021**, *15*, 293–309. [[CrossRef](#)]
28. Lorente, L.; Martín, M.M.; Argueso, M.; Solé-Violán, J.; Perez, A.; Marcos y Ramos, J.A.; Ramos-Gómez, L.; López, S.; Franco, A.; González-Rivero, A.F.; et al. Association between Red Blood Cell Distribution Width and Mortality of COVID-19 Patients. *Anaesth. Crit. Care Pain Med.* **2020**, *40*, 100777. [[CrossRef](#)]
29. Ma, X.; Li, A.; Jiao, M.; Shi, Q.; An, X.; Feng, Y.; Xing, L.; Liang, H.; Chen, J.; Li, H.; et al. Characteristic of 523 COVID-19 in Henan Province and a Death Prediction Model. *Front. Public Health* **2020**, *8*, 475. [[CrossRef](#)]
30. Ma, X.; Ng, M.; Xu, S.; Xu, Z.; Qiu, H.; Liu, Y.; Lyu, J.; You, J.; Zhao, P.; Wang, S.; et al. Development and Validation of Prognosis Model of Mortality Risk in Patients with COVID-19. *Epidemiol. Infect.* **2020**, *148*, e168. [[CrossRef](#)]
31. Ma, X.; Wang, H.; Huang, J.; Geng, Y.; Jiang, S.; Zhou, Q.; Chen, X.; Hu, H.; Li, W.; Zhou, C.; et al. A Nomogramic Model Based on Clinical and Laboratory Parameters at Admission for Predicting the Survival of COVID-19 Patients. *BMC Infect. Dis.* **2020**, *20*, 899. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
32. Pan, D.; Cheng, D.; Cao, Y.; Hu, C.; Zou, F.; Yu, W.; Xu, T. A Predicting Nomogram for Mortality in Patients with COVID-19. *Front. Public Health* **2020**, *8*, 461. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
33. Pan, P.; Li, Y.; Xiao, Y.; Han, B.; Su, L.; Su, M.; Li, Y.; Zhang, S.; Jiang, D.; Chen, X.; et al. Prognostic Assessment of COVID-19 in the Intensive Care Unit by Machine Learning Methods: Model Development and Validation. *J. Med. Internet Res.* **2020**, *22*, e23128. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
34. Park, J.G.; Kang, M.K.; Lee, Y.R.; Song, J.E.; Kim, N.Y.; Kweon, Y.O.; Tak, W.Y.; Jang, S.Y.; Lee, C.; Kim, B.S.; et al. Fibrosis-4 Index as a Predictor for Mortality in Hospitalised Patients with COVID-19: A Retrospective Multicentre Cohort Study. *BMJ Open* **2020**, *10*, e041989. [[CrossRef](#)]
35. Salto-Alejandre, S.; Roca-Oporto, C.; Martín-Gutiérrez, G.; Avilés, M.D.; Gómez-González, C.; Navarro-Amuedo, M.D.; Praena-Segovia, J.; Molina, J.; Paniagua-García, M.; García-Delgado, H.; et al. A Quick Prediction Tool for Unfavourable Outcome in COVID-19 Inpatients: Development and Internal Validation. *J. Infect.* **2021**, *82*, e11–e15. [[CrossRef](#)]

36. Santos-Lozano, A.; Calvo-Boyero, F.; López-Jiménez, A.; Cueto-Felgueroso, C.; Castillo-García, A.; Valenzuela, P.L.; Arenas, J.; Lucia, A.; Martín, M.A.; COVID-19 Hospital '12 Octubre' Clinical Biochemistry Study Group. Can Routine Laboratory Variables Predict Survival in COVID-19? An Artificial Neural Network-Based Approach. *Clin. Chem. Lab. Med.* **2020**, *58*, e299–e302. [[CrossRef](#)]
37. Turcotte, J.J.; Meisenberg, B.R.; MacDonald, J.H.; Menon, N.; Fowler, M.B.; West, M.; Rhule, J.; Qureshi, S.S.; MacDonald, E.B. Risk Factors for Severe Illness in Hospitalized COVID-19 Patients at a Regional Hospital. *PLoS ONE* **2020**, *15*, e0237558. [[CrossRef](#)]
38. Vaid, A.; Somani, S.; Russak, A.J.; De Freitas, J.K.; Chaudhry, F.F.; Paranjpe, I.; Johnson, K.W.; Lee, S.J.; Miotto, R.; Richter, F.; et al. Machine Learning to Predict Mortality and Critical Events in a Cohort of Patients with COVID-19 in New York City: Model Development and Validation. *J. Med. Internet Res.* **2020**, *22*, e24018. [[CrossRef](#)]
39. Varol, Y.; Hakoglu, B.; Kadri Cirak, A.; Polat, G.; Komurcuoglu, B.; Akkol, B.; Atasoy, C.; Bayramic, E.; Balci, G.; Ataman, S.; et al. The Impact of Charlson Comorbidity Index on Mortality from SARS-CoV-2 Virus Infection and A Novel COVID-19 Mortality Index: CoLACD. *Int. J. Clin. Pract.* **2021**, *75*, e13858. [[CrossRef](#)]
40. Wang, B.; Zhong, F.; Zhang, H.; An, W.; Liao, M.; Cao, Y. Risk Factor Analysis and Nomogram Construction for Non-Survivors among Critical Patients with COVID-19. *Jpn. J. Infect. Dis.* **2020**, *73*, 452–458. [[CrossRef](#)]
41. Wang, R.; He, M.; Yin, W.; Liao, X.; Wang, B.; Jin, X.; Ma, Y.; Yue, J.; Bai, L.; Liu, D.; et al. The Prognostic Nutritional Index Is Associated with Mortality of COVID-19 Patients in Wuhan, China. *J. Clin. Lab. Anal.* **2020**, *34*, e23566. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
42. Wu, G.; Zhou, S.; Wang, Y.; Lv, W.; Wang, S.; Wang, T.; Li, X. A Prediction Model of Outcome of SARS-CoV-2 Pneumonia Based on Laboratory Findings. *Sci. Rep.* **2020**, *10*, 14042. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
43. Yadaw, A.S.; Li, Y.; Bose, S.; Iyengar, R.; Bunyavanich, S.; Pandey, G. Clinical Features of COVID-19 Mortality: Development and Validation of a Clinical Prediction Model. *Lancet Digit. Health* **2020**, *2*, e516–e525. [[CrossRef](#)]
44. Yan, L.; Zhang, H.-T.; Goncalves, J.; Xiao, Y.; Wang, M.; Guo, Y.; Sun, C.; Tang, X.; Jing, L.; Zhang, M.; et al. An Interpretable Mortality Prediction Model for COVID-19 Patients. *Nat. Mach. Intell.* **2020**, *2*, 283–288. [[CrossRef](#)]
45. Zhang, S.; Guo, M.; Duan, L.; Wu, F.; Hu, G.; Wang, Z.; Huang, Q.; Liao, T.; Xu, J.; Ma, Y.; et al. Development and Validation of a Risk Factor-Based System to Predict Short-Term Survival in Adult Hospitalized Patients with COVID-19: A Multicenter, Retrospective, Cohort Study. *Crit. Care* **2020**, *24*, 438. [[CrossRef](#)]
46. Zhao, Z.; Chen, A.; Hou, W.; Graham, J.M.; Li, H.; Richman, P.S.; Thode, H.C.; Singer, A.J.; Duong, T.Q. Prediction Model and Risk Scores of ICU Admission and Mortality in COVID-19. *PLoS ONE* **2020**, *15*, e0236618. [[CrossRef](#)]
47. Zinellu, A.; Arru, F.; De Vito, A.; Sassu, A.; Valdes, G.; Scano, V.; Zinellu, E.; Perra, R.; Madeddu, G.; Carru, C.; et al. The De Ritis Ratio as Prognostic Biomarker of In-hospital Mortality in COVID-19 Patients. *Eur. J. Clin. Investig.* **2021**, *51*, e13427. [[CrossRef](#)]
48. Hu, C.; Liu, Z.; Jiang, Y.; Shi, O.; Zhang, X.; Xu, K.; Suo, C.; Wang, Q.; Song, Y.; Yu, K.; et al. Early Prediction of Mortality Risk among Patients with Severe COVID-19, Using Machine Learning. *Int. J. Epidemiol.* **2020**, *49*, 1918–1929. [[CrossRef](#)]
49. Bello-Chavolla, O.Y.; Bahena-López, J.P.; Antonio-Villa, N.E.; Vargas-Vázquez, A.; González-Díaz, A.; Márquez-Salinas, A.; Fermín-Martínez, C.A.; Naveja, J.J.; Aguilar-Salinas, C.A. Predicting Mortality Due to SARS-CoV-2: A Mechanistic Score Relating Obesity and Diabetes to COVID-19 Outcomes in Mexico. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **2020**, *105*, 2752–2761. [[CrossRef](#)]
50. Torres-Macho, J.; Ryan, P.; Valencia, J.; Pérez-Butragueño, M.; Jiménez, E.; Fontán-Vela, M.; Izquierdo-García, E.; Fernández-Jiménez, I.; Álvaro-Alonso, E.; Lazaro, A.; et al. The PANDEMAYC Score. An Easily Applicable and Interpretable Model for Predicting Mortality Associated with COVID-19. *J. Clin. Med.* **2020**, *9*, 3066. [[CrossRef](#)]
51. Liu, Q.; Wang, Y.; Zhao, X.; Wang, L.; Liu, F.; Wang, T.; Ye, D.; Lv, Y. Diagnostic Performance of a Blood Urea Nitrogen to Creatinine Ratio-Based Nomogram for Predicting In-Hospital Mortality in COVID-19 Patients. *Risk Manag. Healthc. Policy* **2021**, *14*, 117–128. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
52. Magro, B.; Zuccaro, V.; Novelli, L.; Zileri, L.; Celsa, C.; Raimondi, F.; Gori, M.; Cammà, G.; Battaglia, S.; Genova, V.G.; et al. Predicting In-Hospital Mortality from Coronavirus Disease 2019: A Simple Validated App for Clinical Use. *PLoS ONE* **2021**, *16*, e0245281. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
53. Niu, Y.; Zhan, Z.; Li, J.; Shui, W.; Wang, C.; Xing, Y.; Zhang, C. Development of a Predictive Model for Mortality in Hospitalized Patients with COVID-19. *Disaster Med. Public Health Prep.* **2022**, *16*, 1398–1406. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
54. Ding, Z.; Li, G.; Chen, L.; Shu, C.; Song, J.; Wang, W.; Wang, Y.; Chen, Q.; Jin, G.; Liu, T.; et al. Association of Liver Abnormalities with In-Hospital Mortality in Patients with COVID-19. *J. Hepatol.* **2020**, *74*, 1295–1302. [[CrossRef](#)]
55. Zhang, B.; Liu, Q.; Zhang, X.; Liu, S.; Chen, W.; You, J.; Chen, Q.; Li, M.; Chen, Z.; Chen, L.; et al. Clinical Utility of a Nomogram for Predicting 30-Days Poor Outcome in Hospitalized Patients with COVID-19: Multicenter External Validation and Decision Curve Analysis. *Front. Med.* **2020**, *7*, 590460. [[CrossRef](#)]
56. Acar, H.C.; Can, G.; Karaali, R.; Börekçi, Ş.; Balkan, İ.İ.; Gemicioğlu, B.; Konukoğlu, D.; Erginöz, E.; Erdoğan, M.S.; Tabak, F. An Easy-to-Use Nomogram for Predicting in-Hospital Mortality Risk in COVID-19: A Retrospective Cohort Study in a University Hospital. *BMC Infect. Dis.* **2021**, *21*, 148. [[CrossRef](#)]
57. Bellan, M.; Azzolina, D.; Hayden, E.; Gaidano, G.; Pirisi, M.; Acquaviva, A.; Aimaretti, G.; Aluffi Valletti, P.; Angilletta, R.; Arioli, R.; et al. Simple Parameters from Complete Blood Count Predict In-Hospital Mortality in COVID-19. *Dis. Markers* **2021**, *2021*, 8863053. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
58. Besutti, G.; Ottone, M.; Fasano, T.; Pattacini, P.; Iotti, V.; Spaggiari, L.; Bonacini, R.; Nitrosi, A.; Bonelli, E.; Canovi, S.; et al. The Value of Computed Tomography in Assessing the Risk of Death in COVID-19 Patients Presenting to the Emergency Room. *Eur. Radiol.* **2021**, *31*, 9164–9175. [[CrossRef](#)]

59. Chen, B.; Gu, H.-Q.; Liu, Y.; Zhang, G.; Yang, H.; Hu, H.; Lu, C.; Li, Y.; Wang, L.; Liu, Y.; et al. A Model to Predict the Risk of Mortality in Severely Ill COVID-19 Patients. *Comput. Struct. Biotechnol. J.* **2021**, *19*, 1694–1700. [\[CrossRef\]](#)
60. Chowdhury, M.E.H.; Rahman, T.; Khandakar, A.; Al-Madeed, S.; Zughair, S.M.; Doi, S.A.R.; Hassen, H.; Islam, M.T. An Early Warning Tool for Predicting Mortality Risk of COVID-19 Patients Using Machine Learning. *Cogn. Comput.* **2021**, 1–16, *online ahead of print*. [\[CrossRef\]](#)
61. Dong, Y.-M.; Sun, J.; Li, Y.-X.; Chen, Q.; Liu, Q.-Q.; Sun, Z.; Pang, R.; Chen, F.; Xu, B.-Y.; Manyande, A.; et al. Development and Validation of a Nomogram for Assessing Survival in Patients with COVID-19 Pneumonia. *Clin. Infect. Dis.* **2021**, *72*, 652–660. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
62. Ebell, M.H.; Cai, X.; Lennon, R.; Tarn, D.M.; Mainous, A.G.; Zgierska, A.E.; Barrett, B.; Tuan, W.-J.; Maloy, K.; Goyal, M.; et al. Development and Validation of the COVID-NoLab and COVID-SimpleLab Risk Scores for Prognosis in 6 US Health Systems. *J. Am. Board Fam. Med.* **2021**, *34*, S127–S135. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
63. Guan, X.; Zhang, B.; Fu, M.; Li, M.; Yuan, X.; Zhu, Y.; Peng, J.; Guo, H.; Lu, Y. Clinical and Inflammatory Features Based Machine Learning Model for Fatal Risk Prediction of Hospitalized COVID-19 Patients: Results from a Retrospective Cohort Study. *Ann. Med.* **2021**, *53*, 257–266. [\[CrossRef\]](#)
64. Harmouch, F.; Shah, K.; Hippen, J.T.; Kumar, A.; Goel, H. Is It All in the Heart? Myocardial Injury as Major Predictor of Mortality among Hospitalized COVID-19 Patients. *J. Med. Virol.* **2021**, *93*, 973–982. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
65. He, J.; Song, C.; Liu, E.; Liu, X.; Wu, H.; Lin, H.; Liu, Y.; Li, Q.; Xu, Z.; Ren, X.; et al. Establishment of Routine Clinical Indicators-Based Nomograms for Predicting the Mortality in Patients with COVID-19. *Front. Med.* **2021**, *8*, 706380. [\[CrossRef\]](#)
66. Jiang, M.; Li, C.; Zheng, L.; Lv, W.; He, Z.; Cui, X.; Dietrich, C.F. A Biomarker-Based Age, Biomarkers, Clinical History, Sex (ABCS)-Mortality Risk Score for Patients with Coronavirus Disease 2019. *Ann. Transl. Med.* **2021**, *9*, 230. [\[CrossRef\]](#)
67. Ke, Z.; Li, L.; Wang, L.; Liu, H.; Lu, X.; Zeng, F.; Zha, Y. Radiomics Analysis Enables Fatal Outcome Prediction for Hospitalized Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Acta Radiol.* **2022**, *63*, 319–327. [\[CrossRef\]](#)
68. Kim, D.H.; Park, H.C.; Cho, A.; Kim, J.; Yun, K.; Kim, J.; Lee, Y.-K. Age-Adjusted Charlson Comorbidity Index Score Is the Best Predictor for Severe Clinical Outcome in the Hospitalized Patients with COVID-19 Infection. *Medicine* **2021**, *100*, e25900. [\[CrossRef\]](#)
69. Li, J.; Yang, L.; Zeng, Q.; Li, Q.; Yang, Z.; Han, L.; Huang, X.; Chen, E. Determinants of Mortality of Patients with COVID-19 in Wuhan, China: A Case-Control Study. *Ann. Palliat. Med.* **2021**, *10*, 3937–3950. [\[CrossRef\]](#)
70. Li, L.; Fang, X.; Cheng, L.; Wang, P.; Li, S.; Yu, H.; Zhang, Y.; Jiang, N.; Zeng, T.; Hou, C.; et al. Development and Validation of a Prognostic Nomogram for Predicting In-Hospital Mortality of COVID-19: A Multicenter Retrospective Cohort Study of 4086 Cases in China. *Aging* **2021**, *13*, 3176–3189. [\[CrossRef\]](#)
71. Moon, H.J.; Kim, K.; Kang, E.K.; Yang, H.-J.; Lee, E. Prediction of COVID-19-Related Mortality and 30-Day and 60-Day Survival Probabilities Using a Nomogram. *J. Korean Med. Sci.* **2021**, *36*, e248. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
72. Ottenhoff, M.C.; Ramos, L.A.; Potters, W.; Janssen, M.L.F.; Hubers, D.; Hu, S.; Fridgeirsson, E.A.; Piña-Fuentes, D.; Thomas, R.; van der Horst, I.C.C.; et al. Predicting Mortality of Individual Patients with COVID-19: A Multicenter Dutch Cohort. *BMJ Open* **2021**, *11*, e047347. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
73. Pfeifer, N.; Zaboli, A.; Ciccariello, L.; Bernhart, O.; Troi, C.; Fanni Canelles, M.; Ammari, C.; Fioretti, A.; Turcato, G. Nomogramm zur Risikostatifizierung von COVID-19-Patienten mit interstitieller Pneumonie in der Notaufnahme: Eine retrospektive multizentrische Studie. *Med. Klin. Intensivmed. Notfallmed.* **2022**, *117*, 120–128. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
74. Rahman, T.; Al-Ishaq, F.A.; Al-Mohannadi, F.S.; Mubarak, R.S.; Al-Hitmi, M.H.; Islam, K.R.; Khandakar, A.; Hssain, A.A.; Al-Madeed, S.; Zughair, S.M.; et al. Mortality Prediction Utilizing Blood Biomarkers to Predict the Severity of COVID-19 Using Machine Learning Technique. *Diagnostics* **2021**, *11*, 1582. [\[CrossRef\]](#)
75. Rahman, T.; Khandakar, A.; Hoque, M.E.; Ibtehad, N.; Kashem, S.B.; Masud, R.; Shampa, L.; Hasan, M.M.; Islam, M.T.; Al-Madeed, S.; et al. Development and Validation of an Early Scoring System for Prediction of Disease Severity in COVID-19 Using Complete Blood Count Parameters. *IEEE Access* **2021**, *9*, 120422–120441. [\[CrossRef\]](#)
76. Sánchez-Montañés, M.; Rodríguez-Belenguer, P.; Serrano-López, A.J.; Soria-Olivas, E.; Alakhdar-Mohmara, Y. Machine Learning for Mortality Analysis in Patients with COVID-19. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2020**, *17*, 8386. [\[CrossRef\]](#)
77. Wang, H.; Ai, H.; Fu, Y.; Li, Q.; Cui, R.; Ma, X.; Ma, Y.; Wang, Z.; Liu, T.; Long, Y.; et al. Development of an Early Warning Model for Predicting the Death Risk of Coronavirus Disease 2019 Based on Data Immediately Available on Admission. *Front. Med.* **2021**, *8*, 699243. [\[CrossRef\]](#)
78. Wang, K.; Zuo, P.; Liu, Y.; Zhang, M.; Zhao, X.; Xie, S.; Zhang, H.; Chen, X.; Liu, C. Clinical and Laboratory Predictors of In-Hospital Mortality in Patients with Coronavirus Disease-2019: A Cohort Study in Wuhan, China. *Clin. Infect. Dis.* **2020**, *71*, 2079–2088. [\[CrossRef\]](#)
79. Xiao, F.; Sun, R.; Sun, W.; Xu, D.; Lan, L.; Li, H.; Liu, H.; Xu, H. Radiomics Analysis of Chest CT to Predict the Overall Survival for the Severe Patients of COVID-19 Pneumonia. *Phys. Med. Biol.* **2021**, *66*, 105008. [\[CrossRef\]](#)
80. Yu, J.; Nie, L.; Wu, D.; Chen, J.; Yang, Z.; Zhang, L.; Li, D.; Zhou, X. Prognostic Value of a Clinical Biochemistry-Based Nomogram for Coronavirus Disease 2019. *Front. Med.* **2021**, *7*, 597791. [\[CrossRef\]](#)
81. Xiao, M.; Hou, M.; Liu, X.; Li, Z.; Zhao, Q. Clinical characteristics of 71 patients with coronavirus disease 2019. *J. Cent. South Univ. Med. Sci.* **2020**, *45*, 790–796. [\[CrossRef\]](#)

82. Magro, F.; Gionchetti, P.; Eliakim, R.; Ardizzone, S.; Armuzzi, A.; Barreiro-de Acosta, M.; Burisch, J.; Gecse, K.B.; Hart, A.L.; Hindryckx, P.; et al. Third European Evidence-Based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-Intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileo-Anal Pouch Disorders. *J. Crohns Colitis* **2017**, *11*, 649–670. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
83. Dorjee, K.; Kim, H.; Bonomo, E.; Dolma, R. Prevalence and Predictors of Death and Severe Disease in Patients Hospitalized Due to COVID-19: A Comprehensive Systematic Review and Meta-Analysis of 77 Studies and 38,000 Patients. *PLoS ONE* **2020**, *15*, e0243191. [[CrossRef](#)]
84. Zhao, Q.; Meng, M.; Kumar, R.; Wu, Y.; Huang, J.; Lian, N.; Deng, Y.; Lin, S. The Impact of COPD and Smoking History on the Severity of COVID-19: A Systemic Review and Meta-Analysis. *J. Med. Virol.* **2020**, *92*, 1915–1921. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
85. Bhattacharyya, A.; Seth, A.; Srivast, N.; Imeokparia, M.; Rai, S. Coronavirus (COVID-19): A Systematic Review and Meta-Analysis to Evaluate the Significance of Demographics and Comorbidities. *Res. Sq.* **2021**. [[CrossRef](#)]
86. Ho, J.S.Y.; Fernando, D.I.; Chan, M.Y.; Sia, C.H. Obesity in COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann. Acad. Med. Singap.* **2020**, *49*, 996–1008. [[CrossRef](#)]
87. Zhao, B.-C.; Liu, W.-F.; Lei, S.-H.; Zhou, B.-W.; Yang, X.; Huang, T.-Y.; Deng, Q.-W.; Xu, M.; Li, C.; Liu, K.-X. Prevalence and Prognostic Value of Elevated Troponins in Patients Hospitalised for Coronavirus Disease 2019: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Intensive Care* **2020**, *8*, 88. [[CrossRef](#)]
88. Del Zompo, F.; De Siena, M.; Ianiro, G.; Gasbarrini, A.; Pompili, M.; Ponziani, F.R. Prevalence of Liver Injury and Correlation with Clinical Outcomes in Patients with COVID-19: Systematic Review with Meta-Analysis. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* **2020**, *24*, 13072–13088. [[CrossRef](#)]
89. Silver, S.A.; Beaubien-Souligny, W.; Shah, P.S.; Harel, S.; Blum, D.; Kishibe, T.; Meraz-Munoz, A.; Wald, R.; Harel, Z. The Prevalence of Acute Kidney Injury in Patients Hospitalized with COVID-19 Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Kidney Med.* **2020**, *3*, 83–93.e1. [[CrossRef](#)]
90. Ruan, Q.; Yang, K.; Wang, W.; Jiang, L.; Song, J. Clinical Predictors of Mortality Due to COVID-19 Based on an Analysis of Data of 150 Patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med.* **2020**, *46*, 846–848. [[CrossRef](#)]
91. Steyerberg, E. *Clinical Prediction Models: A Practical Approach to Development, Validation, and Updating*; Springer: London, UK, 2009; pp. 95–112.
92. Zhang, H.; Shi, T.; Wu, X.; Zhang, X.; Wang, K.; Bean, D.; Dobson, R.; Teo, J.T.; Sun, J.; Zhao, P.; et al. Risk Prediction for Poor Outcome and Death in Hospital In-Patients with COVID-19: Derivation in Wuhan, China and External Validation in London, UK. *medRxiv* **2020**. [[CrossRef](#)]

Supplementary Table S1. Search strategies carried out in four bibliographic databases for documents that report on clinical prediction models for hospital mortality caused by COVID-19

Database	Search Strategy	Items
PubMed	((Clinical Decision Rules OR nomograms)) AND (covid* OR sars*) AND mortality	106
Scopus	#1: Clinical Decision Rules OR Nomograms	85279
	#2: Mortality	4022668
	#3: Covid* OR SARS*	711600
	#1 AND #2 AND #3: ("Clinical Decision Rules" OR Nomograms) AND (Mortality) AND (Covid* OR SARS*)	375
Web Of Science	#1: Clinical Decision Rules OR Nomograms	26299
	#2: Mortality	1054626
	#3: Covid* OR SARS*	217115
	#1 AND #2 AND #3: ("Clinical Decision Rules" OR Nomograms) AND (Mortality) AND (Covid* OR SARS*)	79
EMBASE	('clinical decision rules'/exp OR 'clinical decision rules' OR (('clinical'/exp OR clinical) AND ('decision'/exp OR decision) AND rules) OR 'nomograms'/exp OR nomograms) AND (covid* OR sars*) AND ('mortality'/exp OR mortality)	53

Supplementary Table S2. Overview of prediction models for mortality risk from Covid-19 identified in a systematic review of the literature, and performance of each model in derivation cohorts. Formulas to calculate mortality risk to be applied to any population were provided or extracted from original documents.

Author, Year ^{reference}	Country	Study period (2020)	N	Methods used to derivate nomograms	Predictors in final model	AUROC (95% confidence interval)	Cut-off value	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Positive predictive value (%)	Negative predictive value (%)
Abdulaal A et al. 2020 ¹⁸	United Kingdom	1 Mar – 24 Apr	398 (D: 318 V: 80)	Cox regression model ANN	Age; Sex; Obesity; ischaemic heart disease; cardiac failure; chronic liver disease; chronic kidney disease; cerebrovascular event; cough; dyspnoea; abdominal pain; confusion; collapse. Same variables + hypertension; diabetes, NOD; chronic respiratory disease; fever; diarrhoea or vomiting; myalgia and olfactory change.	0.869 (0.857 – 0.882) 0.926 (0.911 – 0.941)	50 50%	96.6	84.6	83.6	
$h(t) = h_0(t) \times \exp(0.05 \times \text{age} - (-0.78 \times \text{sex}) + 1.48 \times \text{obesity} + (0.93 \times \text{ischaemic heart disease}) + 0.91 \times \text{cardiac failure} + (1.36 \times \text{chronic liver disease}) + (1.03 \times \text{chronic kidney disease}) + (0.78 \times \text{cerebrovascular event}) + 1.01 \times \text{cough} + 1.54 \times \text{dyspnoea} + (-1.45 \times \text{abdominal pain}) + 1.81 \times \text{confusion} + (1.35 \times \text{collapse})$											
Acar HC et al. 2021 ⁵⁶	Turkey	16 March – 18 June	709	Multivariate logistic regression	Age; Comorbidity; Dyspnoea; SpO ₂ ; haematocrit; CRP; AST and ferritin	0.922 (0.89 - 0.96)	<17 points (Low Risk (<10%)) >38 points (High Risk (>90%))	NA	NA	NA	NA
$\text{Total Score: Age [55-64 (4) / 65-74 (8) / >75 (12)] + Comorbidity (3) + Dyspnoea (2) + SpO_2 (\%) [89-94 (3) / <88 (9)] + Haematocrit (\%) [<35\% (3)] + CRP (mg/L) [>50 - <100 (2) / \ge 100 (6)] + AST (IU/L) [>40 - <80 (2) / \ge 80 (7)] + Ferritin (ng/mL) [>400 - <1000 (2) / \ge 1000 (5)]$											
An C et al. 2020 ¹⁹	Korea	23 Jan - 2 April	10237	LASSO Linear SVM RBF-SVM RF KNN	age >80; a carbose; age >70; metformin; cancer; age >60; nursing home infection; metropolitan; mental illness; cluster infection; urban; lung disease or asthma, fenofibrate; male; disability >moderate; symptomatic; ACE inhibitor; beta blocker; age >40; seniors living alone; loop diuretics; cerebrovascular disease; income (50-75%); DDP-4 inhibitor; cardiovascular disease; sulfonyleurea; chronic renal disease; hypertension; Income (medicaid); age <40; aspirin; DM; personal contact; statin; income (25-50%); chronic liver disease; calcium channel blocker; income (>75%); disability mild; NSAID; hyperlipidaemia and AR blocker.	0.963 (0.946 - 0.979) 0.962 (0.945 - 0.979) 0.958 (0.945 - 0.971) 0.958 (0.936 - 0.981)	90.7 92.0 42.7 32.0	91.4 91.8 97.8 98.8	24.6 25.7 37.6 44.4	99.7 99.7 98.2 97.9	
Bellan M et al. 2021 ⁵⁷	Italy	1 Mar – 28 April	664 V:bootstrap	Multivariate regression	Age (<74); Male gender; Platelets (<166000); NLR (>4.68) and RDW (>13.7%)	No global (individually stated)	ND	NA	NA	NA	NA

Author, Year ^{reference}	Country	Study period (2020)	N	Methods used to derive nomograms	Predictors in final model	AUROC (95% confidence interval)	Cut-off value	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Positive predictive value (%)	Negative predictive value (%)
Bello-Chavolla OY et al. 2020 ⁴⁹	Mexico	To 18 May	177133	Cox proportional risk model	Age; diabetes; obesity; pneumonia; CKD; COPD and immunosuppression.	0.823 (C-Statistic)	Low Risk ≤ 0 points Mild Risk 1-3 points Moderate Risk 4-6 points High Risk 7-9 points	NA	NA	NA	NA
Total Score: Immunosuppression x1 + COPD x1 + CKD x3 + Pneumonia x7 + Obesity x1 + Diabetes x1 + Diabetes*Age<40 x 5											
Resutti G et al. 2021 ⁵⁸	Italy	27 Feb – 23 Mar	886	Cox regression	Age; Gender; HDL cholesterol; Dementia; Heart failure; Vascular diseases; Days from symptoms onset; Neutrophils; LDH; SO2 and CT extension	D: 0.947 (0.930 – 0.964) V: 0.936 (0.912 – 0.953)	ND	NA	NA	NA	NA
Chen B et al. 2021 ⁵⁹	China	16 Feb – 14 Apr	1002 (D: 566 V: 436)	Multivariate logistic regression and LASSO	Age; Chronic lung disease; NLR; Creatinine; D-dimer; CRP and Total bilirubin	D: 0.912 (0.88 – 0.94) V: 0.922 (0.89 – 0.95)	ND	NA	NA	NA	NA
Chen H et al. 2020 ²⁰	China	9 Feb - 30 Ma	855	Cox regression and LASSO	Neutrophils; CRP; IL-6; prothrombin time; myoglobin and D-dimer	0.912 (C-Statistic)	Very High Risk ≥ 10 points	NA	NA	NA	NA
Chen R et al. 2020 ²¹	China	Up to 31 Jan	1590	Cox regression	Age; coronary heart disease; cerebrovascular disease; dyspnoea; procalcitonin and AST	0.91 (0.85 - 0.97) (C-Statistic)	NA	NA	NA	NA	NA
Cheng A et al. 2020 ²²	China	8 Feb - 11	305	Cox regression	BUN and D-dimer	0.94 (0.90-0.97)	BUN ≥4,6 & D-dimer >=0,845	85	91	NA	NA
Total Score: BUN + D-dimer											
Chowdhury MEH et al. 2020 ⁶⁰	China	10 Jan – 16 Feb	375	Multivariate logistic regression and Machine Learning	Age; hsCRP; Lymphocytes; Neutrophils and LDH	D: 0.961 V: 0.991	<10.4 (Low Risk (<5%)) 10.4 – 12.65 (Moderate Risk (5 -50%)) > 12.65 (High Risk (>50%))	59.7	100	100	68.7
Total Score: -3.662636 + 0.0735038*Age (years) + 0.0110451*hsCRP (mg/L) – 0.1624422*Lymphocytes (%) – 0.0327053*Neutrophils (%) + 0.0070514*LDH (U/L)											

Author, Year ^{reference}	Country	Study period (2020)	N	Methods used to derive nomograms	Predictors in final model	AUROC (95% confidence interval)	Cut-off value	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Positive predictive value (%)	Negative predictive value (%)
Clift AK et al. 2020 ²³	United Kingdom	24 Jan - 30 Apr	10776	LASSO	Ethnic group; nursing home or homeless; disability; chronic kidney disease; chemotherapy; blood cancer; bone marrow or stem cell transplant in past 6 months; respiratory tract cancer; radiotherapy in past 6 months; solid organ transplant (excluding kidney and bone marrow); immunosuppressant medication from GP 4+ scripts in past 6 months; leukotriene or long acting β agonist 4+ scripts in past 6 months; oral steroids 4+ scripts in past 6 months; sickle cell disease or severe immunodeficiency; diabetes; COPD; asthma; rare lung conditions; pulmonary hypertension or pulmonary fibrosis; coronary heart disease; stroke; atrial fibrillation; congestive cardiac failure; thromboembolism; peripheral vascular disease; congenital heart disease; dementia; Parkinson's disease; epilepsy; motor neurone disease, multiple sclerosis; myasthenia gravis, or Huntington's; cerebral palsy; severe mental illness; osteoporotic fracture; rheumatoid arthritis or SLE; cirrhosis of liver	C-Statistic Men: 0.928 (0.919 - 0.938) Women: 0.933 (0.923 - 0.944)	NA	NA	NA	NA	NA
Ding Z et al. 2021 ⁵⁴	China	18 Jan- 25 Apr	2073	Cox regression	Age; severe pneumonia; lymphocyte count; platelets; CRP; D-dimer; creatinine; cTnl; AST and D-bilirubine.	0.887 (0.844 - 0.929) C-Statistic	NA	NA	NA	NA	NA

Author, Year ^{reference}	Country	Study period (2020)	N	Methods used to derivate nomograms	Predictors in final model	AUROC (95% confidence interval)	Cut-off value	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Positive predictive value (%)	Negative predictive value (%)
Dong YM et al 2021 ⁶¹	China	Jan - Mar	628 D: 390 V: 238	Cox regression and LASSO	Hypertension; NLR; NT-proBNP	D: 0.922 (14day) / 0.919 (21day) V: 0.922 (14day) / 0.881 (21 day)	NA	NA	NA	NA	NA
Ebell MH et al 2021 ⁶²	USA	1 Mar - 12 Jun	1442 NoLab: 1342 (60% D / 40% V) SimpleLab: 741 (60% D / 40% V)	Multivariate logistic regression	NoLab: Age; Respiratory Rate and O ₂ saturation SimpleLab: Age; Respiratory Rate and O ₂ saturation; CRP; Asthma; WBC and serum creatinine	D: 0.771 V: 0.803	Low (0 - 1 points) Moderate (2 - 5) High (≥ 6 points) Low (0 - 7 points)	2.5 36.4 -	76.1 92.4 -	1.8 45.8 -	81.5 89.2 -
Foieni F et al. 2020 ¹⁷	Italy	15 Mar - 30 Apr	119 (D: 79 V: 40)	Multiple linear regression	Age; fever +5 days; hypertension; Patter US "Wet"; P/F ratio; Lactates; WBC and CRP	0.90 (0.801 - 0.982)	Group 1: 0.3087-0.9391; Group 2: 0.9392-1.5696; Group 3: 1.5697-2.2000; Group 4: 2.2001-2.8304	NA	NA	NA	NA
Total NoLab Score: Age [50 to 65 years (3 points)] + Respiratory Rate [≥ 30 breaths/min (3 points)] + O₂ saturation [>93% (2 points)] Total SimpleLab Score: [50 to 65 years (6 points)] + Respiratory Rate [≥ 30 breaths/min (5 points)] + O₂ saturation [>93% (4 points)] + CRP [>10 mg/dL (5 points)] + Asthma [Yes (4 points)] + WBC [≥10 x 10⁹/mL (3 points)] + serum creatinine [≥2 mg/dL (4 points)]											
Gao Y et al. 2020 ²⁴	China	27 Jan - 21 Mar	2160	MIRPMC SVM GBDT Logistic Regression KNN	Respiratory rate; BUN; D-dimer; age; platelets; SpO ₂ ; lymphocytes; albumin; sex; fever; number comorbidities; sputum; chronic kidney disease and consciousness	0.9621 (0.946 - 0.978) 0.9594 (0.942 - 0.976) 0.9454 (0.925 - 0.966) 0.9614 (0.946 - 0.977) 0.9615 (0.946 - 0.977)	60% (0.6)	57.3 60.7 60.7 56.2 51.7	98.3 97.8 96.6 98.1 98.9	85 81.8 75 83.3 88.5	93.2 93.7 93.6 93.1 92.5

<https://health-key.it/>

Author, Year ^{reference}	Country	Study period (2020)	N	Methods used to derive nomograms	Predictors in final model	AUROC (95% confidence interval)	Cut-off value	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Positive predictive value (%)	Negative predictive value (%)
Guan X et al. 2021 ⁶³	China	27 Jan - 5 Apr	1270 D: 984 V: 286	Cox regression, LASSO and XGBoost	Disease severity; Age; hsCRP; LDH; ferritin and LDH	D: 0.921 V: 0.891	NA	NA	NA	NA	NA
Harmouch F et al. 2020 ⁶⁴	USA	1 Mar - 15 Apr	560	Multivariate logistic regression	Age and Troponin (≥ 0.05 ng/ml)	0.793 (0.733 - 0.855)	NA	NA	NA	NA	NA
He J et al. 2021 ⁶⁵	China	4 Feb - 31 Mar	3611 D: 2119 V: 1412	Multivariate logistic regression	Nomo1: Age; Dyspnea; Anorexia; WBC; NLR; PLT; AST; Albumin and CRP Nomo2: Age; Dyspnea; NLR and CRP	D: 0.920 (0.882 - 0.957) V: 0.92 (0.86 - 0.98) D: 0.896 (0.855 - 0.936) V: 0.89 (0.83 - 0.96)	NA	88.7	NA	NA	
Hu C et al. 2020 ⁴⁸	China	28 Jan - 11 Mar	284 (D: 184 V: 64)	Random Forest Bagged FDA Logistic Regression PLS Elastic net	Age; lymphocytes; D-dimer and CRP	0.922 0.899 0.895 0.885 0.884	50%	91.4 88.1 89.2 91.2 91.2	76 73 68.7 66.3 64.7	NA NA NA NA NA	NA NA NA NA NA
Ji D et al. 2020 ¹²	China	20 Jan - 22 Feb	208	Cox regression	Comorbidity; age; lymphocyte and LDH	0.91 (0.86 - 0.94)	6 points 9 points	95 45	78 97	50.7 78.3	98.5 11.9
Jian M et al. 2021 ⁶⁶	China	D: 1 Jan - 10 Apr V: 13 Jan - 25 Mar	1905 D: 1717 V: 188	Cox regression	Age; Gender; COPD; AST; hsCRP; hsTNI; WBC; Lymphocyte count; D-dimer and Procalcitonin	D: C- Statistic 0.888 (0.869 - 0.907) V: C- Statistic 0.838 (0.777 - 0.899)	Low Risk ($< 2\%$) Moderate Risk (2 - 9%) High Risk ($> 9\%$)	NA	NA	NA	NA
					Total Score: (Comorbidity x4) + (Age > 60 x3) + (Lymphocytes $\leq 1 \times 10^9$ x3) + (LDH > 500 x3 $\times 6$ LDH 250 - 500 x2)						
					Total Score: $-4.211 + 0.013 \times \text{CRP} + 0.059 \times \text{Age} + 0.112 \times \text{DD} - 1.984 \times \text{Lym}$ https://phenomics.fudan.edu.cn/risk_scores/						
					Total Score: Age [10y (0 points) / 20y (11 points) / 30y (22 points) / 40y (33 points) / 50y (44 points) / 60y (56 points) / 70y (67 points) / 80y (78 points) / 90y (89 points) / 100y (100 points)] + Gender [Female (0 points) Male (20 points)] + COPD [No (0 points) Yes (23 points)] + AST [≤ 40 U/L (0 points) > 40 U/L (22 points)] + hsCRP [≤ 10 mg/L (0) > 10 mg/L (50 POINTS)] + hsTNI [≤ 15.6 (0 points) > 15.6 (52 points)] + WBC [$4-10 \times 10^9$/L (0 points) $< 4 \times 10^9$/L (7 points) $\geq 10 \times 10^9$/L (40 points)] + Lymphocyte count [$\geq 1 \times 10^9$/L (0 points) ≥ 0.8 to $< 1 \times 10^9$/L (1 point) ≥ 0.5 to $< 0.8 \times 10^9$/L (12 points) $< 0.5 \times 10^9$/L (43 points)] + D-dimer [≤ 0.5 $\mu\text{g/L}$ (0 points) ≥ 0.5 to $< 1 \mu\text{g/L}$ (37 points) $\geq 1 \mu\text{g/L}$ (37 points)] + Procalcitonin [< 0.05 ng/mL (0 points) ≥ 0.05 to < 0.5 ng/mL (37 points) ≥ 0.5 to < 2 ng/mL (54 points) ≥ 2 ng/mL (69 points)]						

Author, Year ^{reference}	Country	Study period (2020)	N	Methods used to derivate nomograms	Predictors in final model	AUROC (95% confidence interval)	Cut-off value	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Positive predictive value (%)	Negative predictive value (%)
Kamran SM et al. 2020 ²⁵	Pakistan	10 Apr-31 Aug	252	Cox regression	Respiratory rate; resting oxygen saturation and alveolar-arterial oxygen gradient	0.850 (0.80 - 0.89)	9 points	80	84	55	95
Kim DH et al. 2021 ⁶⁸	Korea	Up to 30 Apr	5621	Cox regression	Sex; BMI; CCIS; Dyspnea; Hemoglobin; Lymphocyte and Platelet	C-Statistic 0.933	NA	NA	NA	NA	NA
Ke Z et al. 2022 ⁶⁷	China	Jan - Mar	96 D: 66 V: 30	Cox regression and LASSO	Age; Temperature; Oxygen saturation; initial oxygen mode; Lymphocyte count and Radscore	C-Statistic D: 0.912 (0.867-0.907) V: 0.907 (0.849-0.966)	NA	NA	NA	NA	NA
Knight SR et al. 2020 ¹⁵	United Kingdom	6 Feb - 20 May	57824 (D: 35463 V: 22361)	Machine learning	Age; sex; number comorbidities; respiratory rate; peripheral oxygen saturation; Glasgow scale; urea level and CPR	0.786 (0.781 - 0.790)	> 9 points > 15 points	92.5 38	38.6 89.8	39.3 61.5	92.3 77.1
Li J et al. 2021 ⁶⁹	China	8 Jan - 17 Mar	326	Multivariate logistic regression	Age; CVD; WBC; Platelet; AST; Cystatin C, CRP; CKMB and D-dimer	C-Statistic 0.903	NA	NA	NA	NA	NA
Li L et al. 2021 ⁷⁰	China	D: 13 Feb - 5 Mar V: 5 Mar - 10 Apr	4086 (D: 1780 IV: 1242 EV: 1064)*	Cox regression	Age; Severity at admission; Dyspnoea; Cardiovascular disease; Total bilirubin; Blood glucose; Urea and LDH	C-Statistic D: 0.97 (0.95 - 0.98) IV: 0.96 (0.94 - 0.98) EV: 0.92 (0.86 - 0.98)	NA	NA	NA	NA	NA
Liang W et al. 2020 ²⁶	China	21 Nov -31 Jan	1590	Logistic regression and LASSO	Chest radiographic abnormality; age; haemoptysis; dyspnoea; unconsciousness, number comorbidities; cancer history; NLR; LDH and direct bilirubin.	0.88 (0.85 - 0.91)	NA	NA	NA	NA	NA
Total Score: (X-ray abnormality *27.1) + (Age *0.614) + (Haemoptysis *33.6) + (Dyspnoea * 14.1) + (unconsciousness * 34.5) + (number comorbidities *10.4) + (cancer history*31.2) + (NLR*1.25) + (LDH *0.0534) + (direct bilirubin*3.06) http://118.126.104.170/											

Author, Year ^{reference}	Country	Study period (2020)	N	Methods used to derive nomograms	Predictors in final model	AUROC (95% confidence interval)	Cut-off value	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Positive predictive value (%)	Negative predictive value (%)
Liu J et al. 2020 ²⁷	China	30 Jan - 20 Feb	214	Cox regression	Age; lymphocytes; LDH and procalcitonin	0.78 (0.73 - 0.83)	NA	NA	NA	NA	NA
Liu Q et al. 2021 ⁵¹	China	10 Jan - 27 Feb	416 (D: 337 V: 79)	Logistic regression and LASSO	Age; gender and BUN; creatinine ratio	0.838 (0.795 - 0.880) (C-Statistic)	59.8 points	74.5	81	NA	NA
Lorente L et al. 2020 ²⁸	Spain	-	143	-	RDW	0.71 (0.63 - 0.78)	13%	88	45	25	95
Ma X et al. 2020 ²⁹	China	22 Jan - 20 Feb	523	Random forest	Pulse oxygen saturation <90%; age; creatinine; creatine kinase; D-dimer; neutrophil percentage; LDH; Leucocyte count; albumin; time form illness onset to hospital admission; glutamic-oxalacetic transaminase; neutrophil count; lymphocyte percentage; respiratory rate >24 breaths per min; prothrombin time; BUN; platelet; direct bilirubin; CRP; incubation period; eosinophil percentage; temperature; chronic respiratory disease; COPD; chest tightness; diabetes; coronary heart disease; chest CT; cardiovascular disease; hypertension; dyspnoea; cluster and Expectoration	0.9852 (0.961 - 1)	0.441	85	98.7	NA	NA
Ma X et al. 2020 ³⁰	China	15 Jan - 15 Mar	292	Multivariate logistic regression	LDH; CRP and Age	0.952	NA	NA	NA	NA	NA
Total Score: -10.5772 + 0.0076 LDH + 0.00175 CRP + 0.0857 Age											
Ma X et al. 2020 ³¹	China	12 Jan - 20 Mar	262	Logistic regression	Age; chronic heart disease; lymphocytes; platelets; CRP; LDH and D-Dimer	0.948 (0.923 - 0.973)	NA	NA	NA	NA	NA

Author, Year ^{reference}	Country	Study period (2020)	N	Methods used to derive nomograms	Predictors in final model	AUROC (95% confidence interval)	Cut-off value	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Positive predictive value (%)	Negative predictive value (%)
Magro B et al. 2021 ⁵²	Italy	22 Feb - 7 Apr	2191 (D: 1810 V: 381)	Cox regression	Age; gender; LDH; ischemic heart disease; liver disease; diabetes and days elapsed from first symptoms before hospitalization	0.822 (0.722 – 0.922)	NA	NA	NA	NA	NA
https://sites.google.com/community.unipa.it/covid-19riskpredictions/c19-rp											
Moon HJ et al. 2021 ⁷¹	South Korea	1 Feb – 30 Apr	5626	Cox regression and Multivariate logistic regression	Age; Gender; Fever; Dyspnoea; DM; Cancer and Dementia	Overall mortality 0.959 (0.945 – 0.933)	NA	NA	NA	NA	NA
Multivariate logistic regression total score: $-7.05 + 2.81 \times \text{Age (years)} + 1.08 \times \text{Male gender} + 0.27 \times \text{Fever} + 2.14 \times \text{Dyspnoea} + 1.17 \times \text{DM} + 1.38 \times \text{Cancer} + 2.12 \times \text{Dementia}$											
Cox regression total score: $2.58 \times \text{Age (years)} + 0.84 \times \text{Male gender} + 0.67 \times \text{Fever} + 1.58 \times \text{Dyspnoea} + 0.69 \times \text{DM} + 0.82 \times \text{Cancer} + 1.49 \times \text{Dementia}$											
Niu Y et al. 2021 ⁵³	China	23 Jan - 5 Mar	662 (D: 150 V: 512)	Multivariate logistic regression	Diabetes; LDH and SOFA Score	0.970 (0.947 – 0.992)	-	90.3	90.8	NA	NA
Total Score: $-5.594 + (1.124 \times \text{SOFA}) + (2.578 \times \text{LDH (LDH} \leq 245) = 0, [\text{LDH} > 245] = 1) + (2.349 \times \text{Diabetes (without diabetes} = 0, \text{ with diabetes} = 1))$											
Ottenhoff MC et al. 2021 ⁷²	Dutch	27 Feb – 8 Jun	2273	Multivariate logistic regression XGBoost	Age; Number of medication; Chronic cardiac disease (not hypertension); Blood ph; Blood albumin; Urea nitrogen; LDH; Oxygen saturation and oxygen saturation measure on room air or oxygen therapy	0.81 (0.77 – 0.85) 0.82 (0.79 – 0.85)	NA	77	71	41	93
Pan D et al. 2020 ³²	China	9 Feb – 10 Mar	204 (D: 120 V: 84)	Multivariate logistic regression	CRP; PaO ₂ /FIO ₂ and troponin I	0.988 (0.972 – 1.000)	NA	NA	NA	NA	NA
Pan P et al. 2020 ³³	China	2 Feb – 15 Apr	123 (D: 98 V: 25)	Log regression AdaBoost GBDT XGBoost model CatBoost	LDH; prothrombin time; creatinine; lymphocytes; neutrophils; eosinophils; total bilirubin and albumin	0.84 (0.656 – 1) 0.911 (0.802 – 1) 0.85 (0.699 – 1) 0.92 (0.814 – 1) 0.9133 (0.799 – 1)	0.3962 0.4283 0.4583 0.4478 0.5063	73.3 66.7 73.3 80%	80 90 80 90 80	84.6 90.9 84.6 92.3 86.7	66.7 64.3 66.7 75 80
Park JG et al. 2020 ³⁴	Korea	19 Jan - 2 Mar	289	Cox regression	Age; AST; ALT and platelets	0.702 (0.627 – 0.778)	≥4.95	48.5	87.6	55%	84.4
Total Score: $\text{age} \times \text{AST} / (\text{platelet count} \times \sqrt{\text{ALT}})$											

Author, Year ^{reference}	Country	Study period (2020)	N	Methods used to derivate nomograms	Predictors in final model	AUROC (95% confidence interval)	Cut-off value	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Positive predictive value (%)	Negative predictive value (%)
Pfeifer N et al. 2022 ⁷³	Germany	1 Mar – 31 Mar	164	Multivariate logistic regression	Age; Cognitive deterioration; O2 saturation; Lymphocytopenia; renal function deterioration; CRP; Monocyte count and Comorbidity	0.937	NA	NA	NA	NA	NA
Rahman T et al. 2021 ⁷⁴	China	10 Jan - 18 Feb	375 D: 70% V: 30%	Multivariate logistic regression	Age; Neutrophils count; Platelet count; Monocytes; WBC; Lymphocyte count and RDW	0.961	<10.8 (Low Risk (<5%)) 10.8 – 10.96 (Moderate Risk (5 -50%)) > 10.96 (High Risk (>50%))	87	90	NA	NA
Total Score: $-12.75911 + [0.5784669 \times \text{Neutrophils count } (10^3/\mu\text{L})] + (0.0724752 \times \text{Age}) - [0.009611 \times \text{Platelet count } (10^3/\mu\text{L})] + [0.0931182 \times \text{Monocytes } (\%)] + [0.0064276 \times \text{WBC } (10^3/\mu\text{L})] - [3.567051 \times \text{Lymphocyte count } (10^3/\mu\text{L})] + [0.7140086 \times \text{RDW } (\%)]$											
D: 24 Mar – 30 Apr V: 10 Jan – 18 Feb											
Rahman T et al. 2021 ⁷⁵	USA and China	21 Feb – 8 Apr	759 D: 384 V: 375	Multivariate logistic regression	Age; Lymphocyte count; D-dimer; CRP and creatinine	D: 0.940 V: 0.987	<16.6 (Low Risk (<5%)) 16.7 – 19.8 (Moderate Risk (5 -50%)) > 19.8 (High Risk (>50%))	91	78	NA	NA
Total Score: $-0.7606855 + (1.904726 \times \text{Age}) - (1.964625 \times \text{Lymphocyte count}) - (1.508334 \times \text{D-dimer}) + (0.709297 \times \text{CRP}) + (0.2467726 \times \text{Creatinine})$											
Salto-Alejandre S et al. 2020 ⁸⁵	Spain	21 Feb – 8 Apr	244	Multivariate logistic regression	Peripheral capillary oxygen saturation; neutrophils; platelets; LDH and CRP	0.891 (0.847 – 0.936)	50%	62.5	90.1	68.6	87.4
Total Score: $= -4.655 + 3.075 (\text{SpO}_2 <95\%) + 1.324 (\text{neutrophil count} >7.5 \times 10^9 \text{ per L}) + 1.492 (\text{platelet count} <130 \times 10^9 \text{ per L}) + 0.981 (\text{LDH} \geq 300 \text{ U/L}) + 0.916 (\text{CRP} \geq 100 \text{ mg/L})$											
Sánchez-Montañes M et al. 2020 ⁷⁶	Spain	5 Feb – 23 Apr	1696	Logistic Regression Decision Tree RF Tree Naive Bayes	Age; Gender; O2 Saturation; Residential Institution and Oncological Patient Deterioration	0.89 0.81 0.90 0.87	NA	80 73 87 79	83 83 79 79	46 45 44 41	96 94 97 95
Santos-Lozano A et al. 2020 ⁸⁶	Spain	28 Feb – 30 Mar	1369	artificial neural network	Age; glomerular filtration rate; haemoglobin; albumin and LDH	0.91 (0.71–0.96)	NA	61	95	NA	NA
Soto-Mota A et al. 2020 ¹⁶	Mexico	30 Apr- 20 May	400	Multivariate logistic regression	Lymphocytes; Sat O2; white blood cells; hypertension; age; renal injury and myocardial injury	0.96 (0.94 - 0.98)	>65	63	97.5	96	72.5
Total Score: $(\text{X} / (1+\text{X}) \times 100); \text{Age} (<40 (0.002) / 40 - 49 (0.004) / 50 - 59 (0.013) / 60 - 69 (0.037) / 70 - 79 (0.087) / \geq 80 (0.174) \times \text{HTA} (x 2,06) \times \text{SO}_2 < 88\% (x 6,85) \times \text{Mio Injury} (x 6) \times \text{WBC} > 10000 (x 4,23) \times \text{Lymphocytes} < 800 (x 2,89) \times \text{Renal Injury} (x 4,23)$											
https://lowharmcalc.com/											

Author, Year ^{reference}	Country	Study period (2020)	N	Methods used to derive nomograms	Predictors in final model	AUROC (95% confidence interval)	Cut-off value	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Positive predictive value (%)	Negative predictive value (%)
Torres-Macho J et al. 2020 ³⁰	Spain	2 Mar - 31 May	1968 (D: 1181 V: 393)	WoE Method	Age; O ₂ saturation; creatinine; lymphocytes; haemoglobin; smoking; CRP; platelets and sodium	0.865	NA	NA	NA	NA	NA
				Gradient Boosting		0.975					
				Random Forest		1					
Macho J et al. 2020 ³⁰	Spain	2 Mar - 31 May	1968 (D: 1181 V: 393)	SVM Linear Kernel	Age; O ₂ saturation; creatinine; lymphocytes; haemoglobin; smoking; CRP; platelets and sodium	0.869	NA	NA	NA	NA	NA
				Neural Network		0.929					
				SVM Quadratic Kernel		0.921					
Total Score: Age [<46 (-46) / $46-60$ (4) / $61-78$ (29) / >78 (50) missing (28)] + O₂ Saturation [<88 (59) / $88-92$ (36) / $93-96$ (21) / ≥ 97 (-2) / missing (30)] + Creatinine [<0.77 (14) / $0.77-1.08$ (21) / >1.71 (48) / missing (29)] + Lymphocytes [<500 (55) / $500-799$ (37) / $800-100$ (22) / missing (19)] + Hemoglobin [<11.2 (51) / $11.2-12.2$ (36) / >12.2 (25) / missing (No (25) / Yes (43) / missing (22)] + CRP [<9.7 (8) / $9.7-65.9$ (20) / $66-188.5$ (35) / >188.5 (45) / missing (18)] + Platelets [<124 (48) / >124 (27) / missing (18)] + Sodium [<144 (28) / >144 (53) / missing (17)]											
www.pandemyc-score.co/_m											
Turcotte JJ et al. 2020 ⁴⁰	USA	1 Mar - 12 Apr	117	logistic regression and Cox regression	Temperature at admission; supplemental O ₂ at admission; sputum production; insulin dependent diabetes and chronic kidney disease.	0.88 (0.812 - 0.956)	26.3*	83.7*	79.4*	NA	NA
				Total Score: $22.316 - 0.242 \text{ temp} + 0.189 \text{ O}_2\text{L} + 1.907 \text{ sputum} + 2.471 \text{ IDDM} + 1.567 \text{ CKD}$							
Vaid A et al. 2020 ³⁸	USA	15 Mar - 22 May	4098 (D: 1514 V: 2584)	XGBoost	Age; anion gap; CRP; LDH; oxygen saturation; BUN; ferritin; RDW; diastolic blood pressure and lactate (mortality at 7 days)	0.853 (0.85 - 0.856)	NA	50	94.4	NA	NA
				Log Regression		0.821 (0.818 - 0.824)		46.3	92	NA	NA
				LASSO		0.821 (0.818 - 0.823)		46.2	92	NA	NA
Varol Y et al. 2020 ³⁹	Turkey	11 Mar - 15 May	383	Logistic regression	Charlson comorbidity index; lymphocyte ratio; age and dyspnoea	0.802 (0.777 - 0.886)	2.5 points	82	73	NA	NA
				Total Score: $\text{Lymphocytes \%} [\geq 17.6 (0) / <17.6 (1)] + \text{Age} [<50 (0) / 50-65 (1) / \geq 65 (2)] + \text{CCI score} [<3 (0) / \geq 3 (1)] + \text{Dyspnoea} [\text{Without (0) / With (1)}]$							
Wang B et al. 2020 ⁴⁰	China	Before 20 Mar	104	Logistic regression	Age; chest tightness (oppression); AST and BUN	0.893 (0.807 - 0.980)	NA	96	74.1	NA	NA

Author, Year ^{reference}	Country	Study period (2020)	N	Methods used to derive nomograms	Predictors in final model	AUROC (95% confidence interval)	Cut-off value	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Positive predictive value (%)	Negative predictive value (%)
Wang H et al. 2021 ⁷⁷	China	1 Mar – 16 Apr	4711 D: 75% V: 25%	Multivariate models	Age; SpO ₂ ; MAP and Temperature	D: 0.798 (0.779 – 0.816) V: 0.783 (0.751 – 0.815)	NA	80.4	65.6	NA	NA
Wang J et al. 2020 ¹⁴	China	28 Jan - 4 Mar	278 (D: 234 V: 44)	Multivariate logistic regression	Age; ferritin and D-dimer	0.871	≥85	86.4	81.8	39.6	91.7
Wang K et al. 2020 ⁷⁸	China	D: 7 Jan – 11 Feb V: 1 Feb – 20 Feb	340 D: 296 V: 44	Multivariate logistic regression and XGBoost / AIC	Clinical model: Age; Hypertension and Coronary heart disease Laboratory model: Age; SpO ₂ ; Neutrophils count; Lymphocyte count; hsCRP; D-dimer; AST and GFR	0.88 (0.80 – 0.95) 0.83 (0.68 – 0.93)	NA	92.3	77.4	21.4	99.3
Wang R et al. 2020 ⁴¹	China	Jan - Feb	450	Multivariate logistic regression	WBC; prognostic nutritional index [serum albumin (g/L) + 5 x lymphocyte count (10 ⁹ /L)] and LDH	0.950 (0.922 - 0.978)	NA	84.1	92.2	NA	NA
Weng Z et al. 2020 ¹¹	China	1 Jan – 15 Feb	301 (D: 176 V: 125)	LASSO	Age; NLR and CRP	0.921 (0.835 – 0.968)	< 59 > 101	95.2 52.4	70.3 96.8	30.3 69.8	99.1 93.8
Wu G et al. 2021 ³	China	16 Feb – 20 Mar	110	LASSO	Urea; WBC; prothrombin activity; IL-2R; indirect bilirubin; myoglobin and fibrinogen degradation products	0.997 (0.99 - 1.00)	NA	98	91	NA	NA
Xiao F et al. 2021 ⁷⁹	China	Jan – Feb	74	Cox regression and LASSO	Age; Malignancy; Highest temperature; Radiomics lesion and Radiomics lung	C-Statistic 0.899 (0.850 – 0.950)	NA	NA	NA	NA	NA
Xiao LS et al. 2020 ⁴²	China	1 Jan – 18 Mar	442 (D: 231 V: 211)	Multivariate logistic regression	Hypertension; Neutrophils; CRP; lymphocytes and LDH	0.861 (0.800 – 0.922)	>=1.508	85	76	NA	NA

Author, Year ^{reference}	Country	Study period (2020)	N	Methods used to derive nomograms	Predictors in final model	AUROC (95% confidence interval)	Cut-off value	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Positive predictive value (%)	Negative predictive value (%)
Yadaw AS et al. 2020 ⁴³	USA	9 Mar - 6 Apr	3841 (D: 2880 V: 961)	Logistic regression; RF; SVM; XGBoost	Age; sex; ethnicity; encounter type; temperature; systolic blood pressure; diastolic blood pressure; oxygen saturation; lowest oxygen saturation; smoking; asthma; COPD; hypertension; obesity; diabetes; HIV and cancer	0.91 (0.88 - 0.94)	NA	NA	NA	NA	NA
Yan L et al. 2020 ⁴⁴	China	10 Jan - 18 Feb	485 (D: 375 V: 110)	XGBoost	LDH; lymphocytes and CRP	0.978	NA	NA	NA	NA	NA
Yu J et al. 2021 ⁸⁰	China	24 Jan - 26 Apr	314	Cox regression	Age; admission classification; WBC; Neu%, Ferritin; CEA; and D-Dimer	C-Statistic 0.84 (0.79 - 0.88)	NA	NA	NA	NA	NA
Zhang B et al. 2020 ⁴⁰	China	3 Jan - 20 Mar	233	LASSO	Age; LDH; AST; prothrombin time; serum creatinine; sodium; fasting blood glucose and D-dimer	0.943 (0.927 - 0.957)	0.190	96.8%	82.4%	58%	99%
Zhang S et al. 2020 ⁴⁵	China	12 Jan - 9 Feb	828	Cox regression	Age; LDH; NLR and direct bilirubin	C-Statistic 0.886 (0.873-0.899)	NA	NA	NA	NA	NA
Zhao Z et al. 2020 ⁴⁶	USA	9 Mar - 20 Apr	641 (D: 454 V: 187)	Logistic regression	Age; heart failure; procalcitonin; LDH; COPD; SpO ₂ and heart rate	0.87 (0.83-0.92)	NA	7.1%	100%	NA	NA
Zhou J et al. 2020 ²	China	12 Jan - 26 Feb	118	Multivariate logistic regression	LDH; BUN; D-dimer; albumin and NLR	0.955	0.6005	88.9%	98.4%	NA	NA
Zimellu A et al. 2020 ⁴⁷	Italy	15 Mar - 15 May	115	Cox regression	AST and ALT	0.701 (0.603-0.787)	<1.49	74%	70%	NA	NA
Total score: AST / ALT											

N: Participants for model development (D) or internal validation (V) sets. **ACE-inhibitor:** Angiotensin converting enzyme inhibitor; **ALT:** Alanine aminotransferase; **ANN:** artificial neural network; **AR blocker:** Angiotensin II receptor blocker; **AST:** Aspartate aminotransferase; **BUN:** Blood urea nitrogen; **CEA:** Carcinoembryonic antigen; **CKD:** Chronic kidney disease; **COPD:** Chronic obstructive pulmonary disease; **CRP:** C-reactive protein; **cTnl:** cardiac troponin I; **D-Bil:** Direct bilirubin; **DM:** Diabetes mellitus; **DPP-4 inhibitor:** Dipeptidyl peptidase 4 inhibitor; **GBDT:** gradient boosted decision tree; **GFR:** glomerular filtration rate; **IL-2R:** Interleukin 2 receptor; **IL-6:** Interleukin 6; **KNN:** k-nearest neighbours; **LASSO:** least absolute shrinkage and selection operator; **LDH:** Lactate dehydrogenase; **MAP:** mean arterial pressure; **NA:** Not available; **Neu%:** neutrophils percentage; **NLR:** Neutrophils to lymphocyte ratio; **NOD:** number of days of symptoms prior to hospital admission; **NSAID:** Nonsteroidal anti-inflammatory drugs; **P/F ratio:** arterial oxygen pressure (PaO₂) / fractional inspired oxygen (FiO₂); **PLS:** Partial least square; **RBF-SVM:** SVM with radial basis function kernel; **RDW:** Red cell distribution width; **RF:** random forest; **SLE:** Systematic lupus erythematosus; **SVM:** support vector machine; **WBC:** White blood cells. *optimal cut-off for ICU admission or death.

Supplementary Table S3. Risk of bias assessment (using PROBAST) based on four domains across the studies that developed and/or validated prediction models for in-hospital mortality due to coronavirus disease 2019

Study (author, journal, year)reference	Type of model				ROB				Applicability				Overall		
	Participants	Predictors	Outcome	Analysis	Participants	Predictors	Outcome	Analysis	Participants	Predictors	Outcome	ROB	Applicability	ROB	Applicability
Abdulaal A. BMC Med Inform Decis Mak 2020 ¹⁸	+	+	+	?	+	+	+	?	+	+	+	?	+	+	+
Acar HC. BMC Infect Dis 2020 ⁵⁶	+	+	+	-	+	+	+	-	+	+	+	-	+	+	+
An C. Sci Rep 2020 ¹⁹	+	+	+	?	-	+	+	?	-	+	+	?	-	+	-
Bellan M. Dis Markers 2021 ⁵⁷	+	?	+	-	+	+	+	-	+	+	+	-	+	+	+
Bello-Chavolla OY. J Clin Endocrinol Metab 2020 ⁴⁹	?	?	+	-	+	+	+	-	+	+	+	-	+	+	+
Besutti G. Eur Radiol 2021 ⁵⁸	+	?	+	-	+	+	+	-	+	+	+	-	+	+	+
Chen B. Comput Struct Biotechnol J 2021 ⁵⁹	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Chen H. J Med Virol 2020 ²⁰	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Chen R. Chest. 2020 ²¹	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Cheng A. Int J Antimicrob Agents 2020 ²²	+	?	+	+	+	+	+	+	+	+	?	?	+	+	+
Chowdhury MEH. Cognit Comput 2020 ⁶⁰	+	?	+	-	+	+	+	-	+	+	+	-	+	+	+
Clift AK. BMJ 2020 ²³	?	+	+	+	?	+	+	+	?	+	+	?	?	?	?
Ding Z-y. J Hepatol 2021 ⁵⁴	+	+	+	-	+	+	+	-	+	+	+	-	+	+	+
Dong YM. Clin Infect Dis 2021 ⁶¹	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	?
Ebell MH. J Am Board Fam Med 2021 ⁶²	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Foieni F. Intern Emerg Med 2020 ¹⁷	-	+	+	?	-	+	+	?	-	+	?	-	-	+	-
Gao Y. Nat Commun 2020 ²⁴	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Guan X. Ann Med 2021 ⁶³	+	?	+	+	-	+	+	+	+	+	?	-	+	+	+
Harmouch F. J Med Virol 2020 ⁶⁴	+	+	+	-	+	+	+	-	+	+	+	-	+	+	+
He J. Front Med (Lausanne) 2021 ⁶⁵	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-
Hu C. Int J Epidemiol 2020 ⁴⁸	?	+	+	-	+	+	+	-	+	+	+	-	+	+	+
Ji D. Clin Infect Dis. 2020 ¹²	-	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-
Jian M. Ann Transl Med 2021 ⁶⁶	+	?	+	?	+	+	+	?	+	+	?	?	+	+	+
Kamran SM. Cureos. 2020 ²⁵	?	+	+	-	-	+	+	-	-	+	?	-	-	-	-
Kim DH. Medicine (Baltimore) 2021 ⁶⁸	?	?	+	-	+	+	+	-	+	+	+	-	+	+	+
Ke Z. Acta Radiol 2022 ⁶⁷	?	?	+	+	+	+	+	+	+	+	?	?	+	+	+
Knight SR. BMJ. 2020 ¹⁵	+	+	?	+	+	+	+	+	+	+	?	?	+	+	+
Li J. Ann Palliat Med. 2021 ⁶⁹	+	?	+	-	+	+	+	-	+	+	+	-	+	+	+
Li L. Aging 2021 ⁷⁰	+	?	+	?	-	+	+	?	+	+	?	?	+	+	-
Liang W. JAMA Intern Med 2020 ²⁶	+	?	+	+	?	+	+	+	?	?	?	?	?	?	?
Liu J. Clin Respir J. 2020 ⁷	+	+	+	+	?	+	+	+	+	+	+	+	+	+	?
Liu Q. Risk Manag Healthc Policy. 2021 ⁵¹	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

Zhao Z. PLoS One. 2020 ⁴⁶	Development and validation	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?
Zhou J. Current Med Res Opin 2020 ²	Development	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Zinellu A. Eur J Clin Invest 2020 ⁴⁷	Development	+	-	+	-	-	-	-	-	+	+	-	+

PROBAST = Prediction model Risk Of Bias Assessment Tool; ROB = risk of bias.

* + indicates low ROB/low concern regarding applicability; - indicates high ROB/high concern regarding applicability; and ? indicates unclear ROB/unclear concern regarding applicability.

3° ESTUDIO TRANSVERSAL PARA EVALUAR EL PRONÓSTICO CLÍNICO Y FUNCIONAL A LARGO PLAZO DE PACIENTES CON ENFERMEDAD POR CORONAVIRUS UN AÑO DESPUES DE LA INFECCIÓN AGUDA.

“Long-Term Outcomes of Patients with Coronavirus Disease 2019 at One Year after Hospital Discharge”

Journal of Clinical Medicine 2021

JCR Impact Factor 2021: 4.964. Category: Medicine, General & Internal. (55/172) quartile Q2

Diseño: A) Estudio analítico de corte trasversal

Se incluyen todos los adultos atendidos en el hospital de Tomelloso entre el 1 de marzo y el 1 de junio de 2020 con diagnóstico confirmado de COVID-19 tanto si fueron hospitalizados como si, tras acudir a Urgencias, su manejo se hizo en domicilio y que aceptaron su participación en el estudio. Se excluyeron aquellos pacientes que fallecieron durante su estancia hospitalaria.

Las características demográficas y clínicas de la fase aguda se recopilaron de la historia electrónica. Para la categorización de la gravedad de la infección se utilizó la escala de 7 niveles de severidad para la infección por SARS-Cov-2 propuesta por la WHO. En todos los participantes se realizó una entrevista telefónica estructurada 12 +/- 1 mes tras el episodio agudo. La entrevista consistió en tres cuestionarios: el 1^a sobre síntomas persistentes o pasados, el 2^o sobre empeoramiento o desarrollo de nuevas patologías y el 3^o sobre el estado funcional y cognitivo. Se utilizaron escalas estandarizadas y de uso generalizado para la evaluación de gravedad de las distintas patologías y la evaluación funcional y cognitiva.

Se compararon los datos de los pacientes ingresados de aquellos cuyo manejo se hizo de forma ambulatoria mediante los métodos analíticos indicados para las variables utilizadas en cada caso.



Article

Long-Term Outcomes of Patients with Coronavirus Disease 2019 at One Year after Hospital Discharge

Modesto M. Maestre-Muñiz ^{1,2}, Ángel Arias ^{3,4,5}, Emilia Mata-Vázquez ¹, María Martín-Toledano ¹, Germán López-Larramona ¹, Ana María Ruiz-Chicote ¹, Bárbara Nieto-Sandoval ¹ and Alfredo J. Lucendo ^{4,5,6,*}

- ¹ Department of Internal Medicine, Hospital General de Tomelloso, 13700 Ciudad Real, Spain; m4modesto@gmail.com (M.M.M.-M.); emiliamata@hotmail.com (E.M.-V.); mariamtlucas@hotmail.com (M.M.-T.); germl2003@yahoo.es (G.L.-L.); aruizchicote5@yahoo.es (A.M.R.-C.); nietosandoval.barbara@gmail.com (B.N.-S.)
- ² Department of Medicine and Medical Specialties, Universidad de Alcalá, 28801 Alcalá de Henares, Spain
- ³ Hospital General La Mancha Centro, Research Unit, Alcázar de San Juan, 13600 Ciudad Real, Spain; angel_arias_arias81@hotmail.com
- ⁴ Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Spain
- ⁵ Instituto de Investigación Sanitaria La Princesa, 28006 Madrid, Spain
- ⁶ Department of Gastroenterology, Hospital General de Tomelloso, 13700 Ciudad Real, Spain
- * Correspondence: ajlucendo@hotmail.com; Tel.: +34-926-525-927



Citation: Maestre-Muñiz, M.M.; Arias, Á.; Mata-Vázquez, E.; Martín-Toledano, M.; López-Larramona, G.; Ruiz-Chicote, A.M.; Nieto-Sandoval, B.; Lucendo, A.J. Long-Term Outcomes of Patients with Coronavirus Disease 2019 at One Year after Hospital Discharge. *J. Clin. Med.* **2021**, *10*, 2945. <https://doi.org/10.3390/jcm10132945>

Academic Editor: Emanuele Nicastrì

Received: 16 June 2021

Accepted: 27 June 2021

Published: 30 June 2021

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2021 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Abstract: Background: The long-term effects of COVID-19 remain largely unclear. This study aims to investigate post-acute health consequences and mortality one year after hospital discharge. Methods: All surviving adult patients who were discharged after hospital admission due to acute COVID-19 in the first wave of the pandemic underwent a comprehensive interview. Functional assessment was performed in patients aged over 65. Clinical and hospital records were reviewed and mortality causes assessed. Results: A total of 587 patients with COVID-19 were discharged from hospital, including 266 after hospital admission and 321 from the emergency room. Mortality within the following year occurred in 34/266 (12.8%) and 10/321 (3.1%), respectively, due to causes directly or possibly related to COVID-19 in 20.5% and 25% of patients. Post-COVID-19 syndrome was assessed in 543 patients at one year from discharge. Any clinical complaint was reported by 90.1% of patients who needed hospitalization and 80.4% of those discharged from the emergency room ($p = 0.002$), with breathlessness (41.6%), tiredness (35.4%), ageusia (30.2%), and anosmia (26.3%) being the most common complaints. Ongoing symptoms attributed to COVID-19 were reported by 66.8% and 49.5% of patients, respectively ($p < 0.001$). Newly developed COPD, asthma, diabetes, heart failure, and arthritis—as well as worsening of preexisting comorbidities—were found. Conclusions: One-year mortality among survivors of acute COVID-19 was 7.5%. A significant proportion of COVID-19 patients experienced ongoing symptoms at 1 year from onset of the disease.

Keywords: post-acute COVID-19 syndrome; risk factors; predictors; mortality; COVID-19; Spain

1. Introduction

The coronavirus disease 2019 (COVID-19), caused by the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) [1,2], has profoundly impacted the world, altering the functioning of populations and health systems [3,4]. Despite the high mortality seen among hospitalized patients with the acute disease, little is yet known about the medium- and long-term sequelae of severely ill COVID-19 survivors, since only a few recent studies have provided data 2–6 months post-discharge [5–10]. Patients hospitalized with COVID-19 most commonly suffer pneumonitis, with multiorgan involvement in many cases, requiring supplemental oxygen, invasive ventilation, and organ support [11]. Whilst most survivors will have a full recovery, short-term follow-up reveals that a high proportion of individuals still report fatigue or muscle weakness, dyspnea, joint pain, chest pain,

and psychological symptoms, leading to impaired health-related quality of life [5,7,8,10]. Even individuals attending emergency departments but not admitted to hospital report a prolonged and debilitating set of symptoms after their acute episode, sometimes labelled as “long COVID” [9,12]—the growing recognition of which in the literature has given rise to the new concept of “post-acute COVID-19 syndrome” (PCS) [13].

Due to SARS-CoV-2 infection’s spread, and the lack of structured information about its long-term prognosis—including PCS—there is an urgent need for long-term follow-up studies on persistent symptoms, lung function, and physical and psychological problems in discharged patients [14]. Establishing the long-term persistence of the sequelae identified in the few studies that have analyzed the short-term results of COVID-19 is essential in order to allocate healthcare resources and to design specific follow-up programs to manage these patients.

Using a standardized approach, this study aims to evaluate, for the first time, the long-term consequences of the disease among survivors, after having characterized in detail a cohort of severe COVID-19 patients admitted to hospital during the first wave of the pandemic [15].

2. Materials and Methods

This cross-sectional study was performed at Tomelloso General Hospital—a 160-bed community medical center located in a rural area of central Spain. All adult patients with laboratory-confirmed COVID-19 who attended our hospital between 1 March and 1 June, 2020, and who were either hospitalized or discharged from the emergency room, were included. The decision to admit a patient to hospital, or to discharge them for outpatient management, was based on the provisions of the institutional care protocol developed by an expert commission at our center, which reviewed and updated the evidence on the prognosis and treatment measures for COVID-19, along with the severity of illness categories proposed by the National Institutes for Health of the USA [16].

We excluded the following patients: (1) those who died during hospital admission, (2) those for whom follow-up was not possible due to patient unwillingness to participate, and (3) those unable to be contacted. All discharged patients met uniform discharge criteria according to the institutional care protocol, which guided the therapeutic decisions of physicians from different specialties to care for patients admitted with COVID-19 under homogeneous criteria.

2.1. Data Source and Study Variables

Clinical data for the acute phase (from symptom onset to hospital discharge) were retrieved from electronic medical records, including demographic characteristics (e.g., age, sex, toxic habits, etc.), clinical characteristics (e.g., comorbidities, symptom onset time, and chest images), laboratory test results, and treatment administered. The disease severity was characterized by the highest seven-category scale proposed by the WHO during the hospital stay, and adapted in the institutional care protocol for COVID-19 [17]. Data were managed using a data capture file designed in Access for data collection; information was introduced prospectively in duplicate by two investigators, using electronic clinical records as source documents. Disagreements were resolved after manually consulting the source data. Data quality was reviewed periodically using front-end range and logic checks of data entry and back-end monitoring of data, using statistical software to generate data reports. Prior to final statistical analysis, the database was reviewed for inconsistencies and subsequently subjected to data cleaning. The datasets analyzed during the current study are available from the corresponding author upon reasonable request.

2.2. Study Procedures

All participants (or their relatives) were contacted by telephone and interviewed by a trained medical investigator from the Department of Internal Medicine. Follow-up visits were scheduled 12 ± 1 months after discharge from the hospital, as recorded in the

electronic medical charts. If follow-up contact was lost, patients had three opportunities to reschedule the visit.

The follow-up consultation consisted of a comprehensive structured interview on the state of patient health, using three questionnaires: (1) on past and current symptoms, (2) an evaluation of the worsening of previous diseases or the appearance of new illnesses, and (3) an evaluation of physical or cognitive impairment. Electronic medical records from both primary care and in-hospital entries, as well as drugs prescribed throughout the previous year, were screened by the interviewer to look for potential complications from SARS-CoV-2 infection. All of the data obtained were codified on the Access database created for the study.

In the first questionnaire, participants were asked to report persistent symptoms, which consisted of those lasting beyond 20 days, and whether their onset was recent or worsened after the development of COVID-19. For the evaluation of new diseases or the worsening of previous chronic ones, patients' anamnesis and electronic medical records were reviewed. Specifically, worsening or new onset of chronic obstructive pulmonary disease (COPD), asthma, heart failure, arthritis or spondyloarthritis, or diabetes mellitus were considered. Widely accepted, validated questionnaires were used for disease categorization:

Patients with dyspnea were evaluated with the aid of the modified Medical Research Council (mMRC) dyspnea scale; this scale stratifies the severity of dyspnea in respiratory diseases—particularly in COPD patients—in terms of their disability, ranging from “0” (no breathlessness except with strenuous exercise) to “4” (breathlessness leaving the house or when dressing or undressing) [18]. The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) [19] was used to classify airflow limitation severity in patients with COPD, together with the number of exacerbations per year, the need for intensifying treatment, or the new need for oxygen use.

Asthma was assessed according to the Global Initiative for Asthma (GINA)'s treatment steps for adults [20]—a classification system for asthma severity that supports treatment decisions. GINA establishes 5 steps to be applied to patients from those who have symptoms less than twice a month and have no risk of exacerbations (Step 1) to patients with persistent exacerbations or symptoms worsening despite correct adherence to the treatment (Step 5).

Heart failure worsening was assessed via the New York Heart Association (NYHA)'s classification of dyspnea, in addition to the need for intensification of treatment. The NYHA classification—the most widely used and well-known scoring system—differentiates between 4 functional classes, from class I (no limitation for physical activity) to IV (with disability for any physical activity without discomfort) [21].

For the evaluation of arthritis, worsening in pain control was taken into account, as subjectively manifested by a patient, and by looking for worsening data in the Disease Activity Score-28 (DAS28) score [22] in the case of rheumatoid arthritis, in the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) [23] for ankylosing spondylitis, or by the need for treatment intensification in other types of arthritis. DAS28 describes the severity of rheumatoid arthritis using clinical and laboratory data; BASDAI allows the determination of the effectiveness of treatment for ankylosing spondylitis.

Diabetes mellitus (DM) assessment relied on glycated hemoglobin, the need for oral antidiabetic treatment intensification, new need or increase in the insulin dose, and the appearance of DM-related complications.

The Barthel Index (BI) [24] and the Lawton–Brody Scale [25] were used to assess the functional status of elderly patients. The BI is an ordinal scale that measures performance in activities of daily living (ADL) by scoring 10 variables describing ADL and mobility, with a higher score reflecting greater ability. The Lawton–Brody Instrumental Activities of Daily Living (IADL) Scale measures the degree of independence in instrumental activities that an elderly person maintains. Eight domains of function are measured, and patients are scored according to their highest level of functioning in the nine categories—from 0 (low function, or dependent) to 8 (high function, or independent).

Cognitive abilities were assessed by either the variation in the Red Cross Disability Scale [26] for patients who had no previous diagnosis of cognitive impairment or when this was not primary, or by the variation in Global Deterioration Scale (GDS) in cases where a previous diagnosis of Alzheimer's disease had been provided [27]. The Red Cross Disability Scale is commonly used in geriatric centers in Spain, and qualifies stages or degrees of disability from "0" (normality) to "5" (maximum degree of deterioration). The GDS separates the course of dementia into 6 stages, ranging from 1 (no cognitive decline) 7 (very severe cognitive decline).

COVID-19-related complications assessed included the appearance of angina, myocarditis, pericarditis or acute myocardial infarction, stroke or encephalitis, pleuritis or pleural effusion, thromboembolic disease, antiphospholipid syndrome, pemphigus or psoriasis, and acute renal failure [28,29].

2.3. Study Procedures

Means \pm SDs or medians \pm interquartile ranges (IQRs) were used for continuous variables, and percentages for categorical variables. Comparisons between patients admitted to hospital and patients discharged from the emergency room were performed using Student's *t*-test or the Mann–Whitney U test for continuous variables, and the χ^2 test or Fisher's exact test for categorical variables. For comparison between the initial discharge and the 1 year follow-up, a non-parametric paired Wilcoxon signed-rank test was used. All analyses were carried out using SPSS v.18.0. A *p*-value < 0.05 was considered to be significant.

2.4. Ethics

The study was conducted in accordance with the guidelines of the Declaration of Helsinki; the database supporting data collection was approved by the Ethics Committee of La Mancha-Centro General Hospital at Alcázar de San Juan (protocol code 142-C) on 24 May 2020.

3. Results

3.1. Demographic and Clinical Characteristics of Hospitalized and Discharged Patients

A total of 766 patients with COVID-19, who attended Tomelloso General Hospital during the study period (1 March to 1 June 2020), had information on their clinical outcomes available after one year. Follow-up was completed from 15 March to 10 May 2021 in 543 patients. Overall, 321 patients with mild-to-moderate COVID-19 were discharged directly from the emergency room, and 445 severe-to-critical patients were admitted to hospital. Among them, 432 patients (97.1%) presented with pneumonia and 417 (93.7%) required supplemental O₂. One-hundred and seventy-nine admitted patients (40.2%) died, and 266 were discharged after a median \pm IQR stay of 8 days \pm 10 days (rank 1–115 days). Figure 1 describes the flow of study patients throughout the year after acute COVID-19.

Demographic and clinical characteristics of all patients who attended our site, and for whom we have data on their clinical outcomes or a complete follow-up, are summarized in Table 1. The patients admitted to hospital were significantly older than those discharged from the emergency room (the mean \pm SD age being 71.5 \pm 14.3 and 56.2 \pm 17.8 years, respectively, *p* < 0.001), and presented concomitant diseases with significantly higher frequency; hypertension was the most common (67.4%), followed by diabetes (33.7%), dyslipidemia (30.6%), and obesity (21.1%). Overall, 89.9% of hospitalized patients presented any comorbidity, compared to 61.1% of patients who were discharged from the emergency room. Nursing home residents were preferably distributed among patients admitted to hospital (14.4%) compared to those discharged from the emergency room (3.4%) (*p* < 0.001).

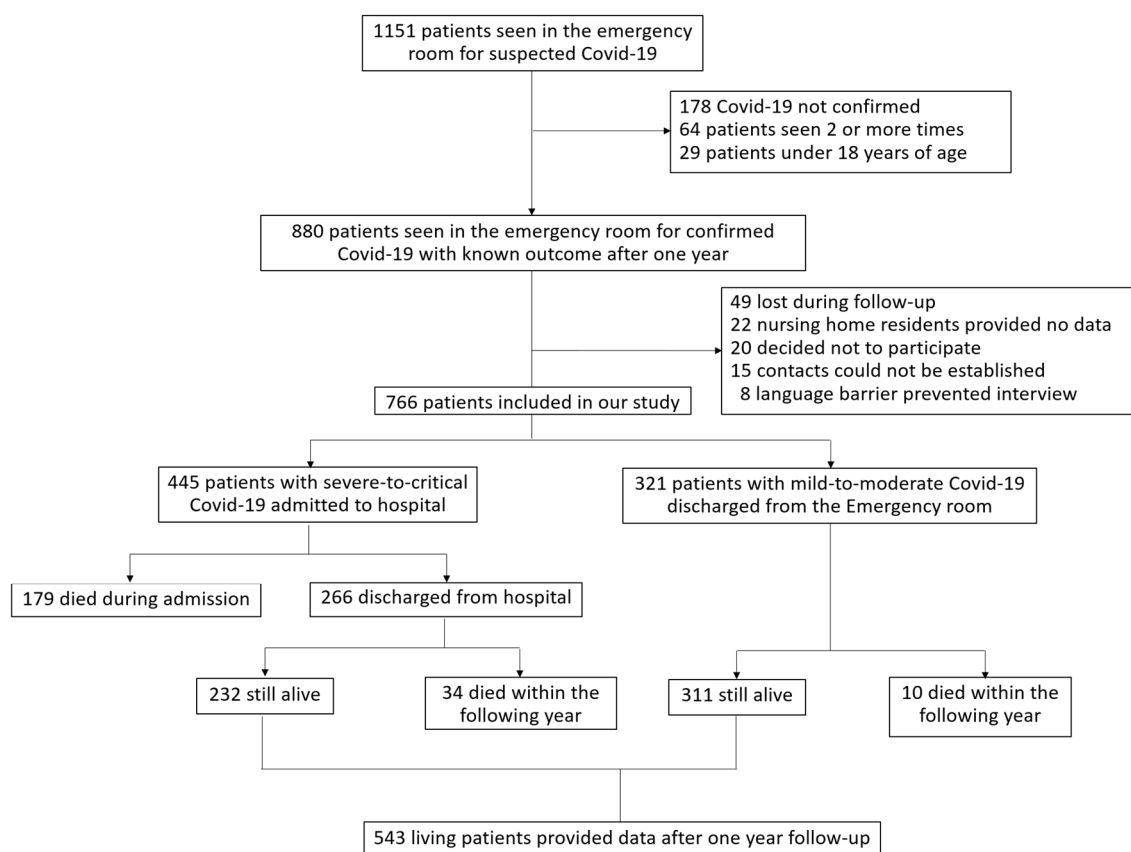


Figure 1. Flow chart of patients who attended Tomelloso General Hospital during the first wave of the COVID-19 pandemic, and who were admitted to hospital or discharged from the emergency room. After one year, patients were evaluated for the long-term consequences of the disease.

Table 1. Demographic and baseline comorbidities of COVID-19 patients attending our hospital during the first wave of the pandemic (1 March to 1 June 2020), and for whom we had information on clinical outcomes after a year. Characteristics of patients who were discharged from the emergency room and those who were admitted to hospital are compared.

		Total (n = 766)	Discharged from the Emergency Room (n = 321)	Admitted to Hospital (n = 445)	p-Value
Mean age at admission, years (SD; rank)		65.1 (17.5; 18–98)	56.2 (17.8; 18–96)	71.5 (14.3; 20–98)	<0.001
Age group	Over 65 years old, n (%)	418 (54.6%)	104 (32.4%)	314 (70.6%)	<0.001
	Younger than 65 years old, n (%)	348 (45.4%)	217 (67.6%)	131 (29.4%)	
Sex	Male, n (%)	388 (50.7)	177 (55.1)	201 (45.2)	0.006
	Female, n (%)	378 (49.3)	144 (44.9)	244 (54.8)	
Nursing home residents, n (%)		75 (9.8)	11 (3.4)	64 (14.4)	<0.001
Previous comorbidities	Arterial hypertension, n (%)	401 (52.3)	101 (31.5)	300 (67.4)	<0.001
	Diabetes, n (%)	189 (24.7)	39 (12.1)	150 (33.7)	<0.001
	Dyslipidemia, n (%)	184 (24)	48 (15)	136 (30.6)	<0.001
	Obesity, n (%)	139 (18.1)	45 (14)	94 (21.1)	0.012
	Chronic kidney disease, n (%)	70 (9.1)	9 (2.8)	61 (13.7)	<0.001
	Cognitive impairment, n (%)	69 (9)	15 (4.7)	54 (12.1)	<0.001
	Ischemic heart disease, n (%)	66 (8.6%)	7 (2.2%)	59 (13.3)	<0.001
	Oncological disease, n (%)	66 (8.6%)	18 (5.6%)	48 (10.8%)	0.012
	Sleep apnea/hypopnea syndrome, n (%)	62 (8.1%)	17 (5.3%)	45 (10.1%)	0.016
	Hypothyroidism, n (%)	61 (8%)	22 (6.9%)	39 (8.8%)	0.335
	Cerebrovascular diseases, n (%)	56 (7.3%)	9 (2.8%)	47 (10.6%)	<0.001
	Depressive syndrome, n (%)	54 (7%)	18 (5.6%)	36 (8.1%)	0.185
	Chronic obstructive pulmonary disease, n (%)	53 (6.9%)	11 (3.4%)	42 (9.4%)	0.001

Table 1. Cont.

	Total (n = 766)	Discharged from the Emergency Room (n = 321)	Admitted to Hospital (n = 445)	p-Value
Bronchial asthma, n (%)	51 (6.7%)	25 (7.8%)	26 (5.8%)	0.287
Anemia, n (%)	37 (4.8%)	8 (2.5%)	29 (6.5%)	0.010
Chronic liver disease, n (%)	34 (4.4%)	8 (2.5%)	26 (5.8%)	0.026
Congestive heart failure, n (%)	34 (4.4%)	3 (0.9%)	31 (7%)	<0.001
Connective tissue disorder, n (%)	26 (3.4%)	12 (3.7%)	14 (3.1%)	0.655
Blood dyscrasias, n (%)	26 (3.4%)	5 (1.6%)	21 (4.7%)	0.017
Peripheral vascular disease, n (%)	18 (2.3%)	3 (0.9%)	15 (3.4%)	0.028
Hyperuricemia, n (%)	26 (3.4%)	8 (2.5%)	18 (4%)	0.242
Any previous comorbidity, n (%)	596 (77.8%)	196 (61.1%)	400 (89.9%)	<0.001

3.2. One-Year Mortality Rates after COVID-19 Discharge and Causes of Death

Of the 266 patients who were admitted to hospital and later discharged, 34 (12.8%) died during the following year. In contrast, only 10 (3.1%) of the 321 COVID-19 patients who were discharged from the emergency room died before follow-up. Median \pm IQR time from acute COVID-19 discharge to death was 68 ± 135 days (rank 4–264). Of the 44 patients who died, 9 (20.5%) died from respiratory failure clearly related to COVID-19 pneumonia, and 20 (45.4%) died due to non-COVID-19-related causes—mainly aspiration pneumonia, bacterial pneumonia, and complications from previous illness or tumor progression. Additionally, 11 patients (25%) died from complications possibly related to COVID-19, including acute myocardial infarction, non-ischemic heart failure, sudden death with a suspected relationship to malignant arrhythmia, pulmonary thromboembolism, and hemorrhagic stroke. Finally, the cause of death in the last 4 patients could not be determined. Supplementary Table S1 summarizes causes of death in patients within the following year after hospital discharge, and their possible relationships with COVID-19.

3.3. Recovered and Ongoing Symptoms after COVID-19

Any clinical complaint within the year after acute COVID-19 was reported by 84.5% (459/543) of patients, the higher proportion being in those who needed hospital admission (90.1%) compared to those discharged from the emergency room (80.4%; $p = 0.002$).

At 12 months from discharge, none of the patients had residual fever or any signs or symptoms of acute illness; however, 56.9% (309/543) of patients still presented ongoing symptoms attributed to PCS; this proportion was higher in patients who needed hospital admission (66.8%) than in those who were discharged from the emergency room with acute COVID-19 (49.5%; $p < 0.001$).

COVID-19 patients who did not require admission more frequently presented loss of smell (anosmia) (29.6% vs. 22%; $p = 0.047$), loss of taste (ageusia) (35.7% vs. 22.8%; $p = 0.001$), and a sore throat (7.7% vs. 3%; $p = 0.020$). Headache, low-grade fever, chest pain, and gastrointestinal symptoms (diarrhea, vomiting, or abdominal pain) tended to be non-significantly more frequent among patients discharged without admission. All of the other complaints were more frequent among patients who required admission. Patients with anosmia and ageusia usually recovered after a median time of 31 days, but some degree of ageusia and anosmia were still present in 23.8% and 27.3% of patients overall, respectively, with no significant differences between admitted patients and outpatients.

As for headaches, 50.5% of the patients with this symptom reported suffering from reoccurring episodes more frequently than before SARS-CoV-2 infection, with the proportion being higher among patients who were hospitalized (68.6% vs. 40.3%; $p = 0.008$). The duration of gastrointestinal symptoms showed no differences according to patients' type, and persisted in 9.5% of patients one year after infection. Persistent sore throat was more common among patients who were admitted to hospital (71.4% vs. 29.2%; $p = 0.043$).

Overall, 226 of the 543 patients evaluated (46.5%) suffered breathlessness at some point after discharge. This was more common in patients admitted to hospital (53.9%) than in those who were discharged from the emergency room (32.5%; $p < 0.001$). At the point

of follow-up, some degree of breathlessness was still present in 105 of these 226 patients (54.7%), with no differences between patient type (admitted to hospital or outpatient). Inpatients recovered from breathlessness after a median \pm IQR of 36.5 \pm 66.3 days, with no differences between patient type.

Overall, 35.4% of patients reported tiredness, and 18.6% reported muscular weakness, with both symptoms being present in similar proportions in patients admitted to hospital and outpatients, and persisting one year post-COVID-19 in 54.7% and 39.6%, respectively. Recovery time was longer for patients admitted to hospital than for patients discharged from the emergency room (39 \pm 71 vs. 18.5 \pm 51 days; $p = 0.018$). A total of 16% of patients reported having suffered from myalgia at some point during this period (19.8% vs. 13.2%, respectively, $p = 0.037$), which still persisted at one year in 70.5% of cases, with no differences overall in patient type.

Regarding neurological symptoms: 20.8% and 19.3% of patients overall reported memory lapses and insomnia throughout the previous year. These persisted in most patients one year after acute COVID-19, and were more common among hospitalized patients (26.7% vs. 16.4%, $p = 0.003$).

Other symptoms reported in a lesser proportion of patients are summarized in Figure 2. Detailed information on the main clinical symptoms reported by patients recovered from acute COVID-19 at one-year follow-up, as well as recovery time (in days with median (IQR)) and the proportion of patients still with ongoing symptoms at the moment of assessment, is provided in Supplementary Table S2.

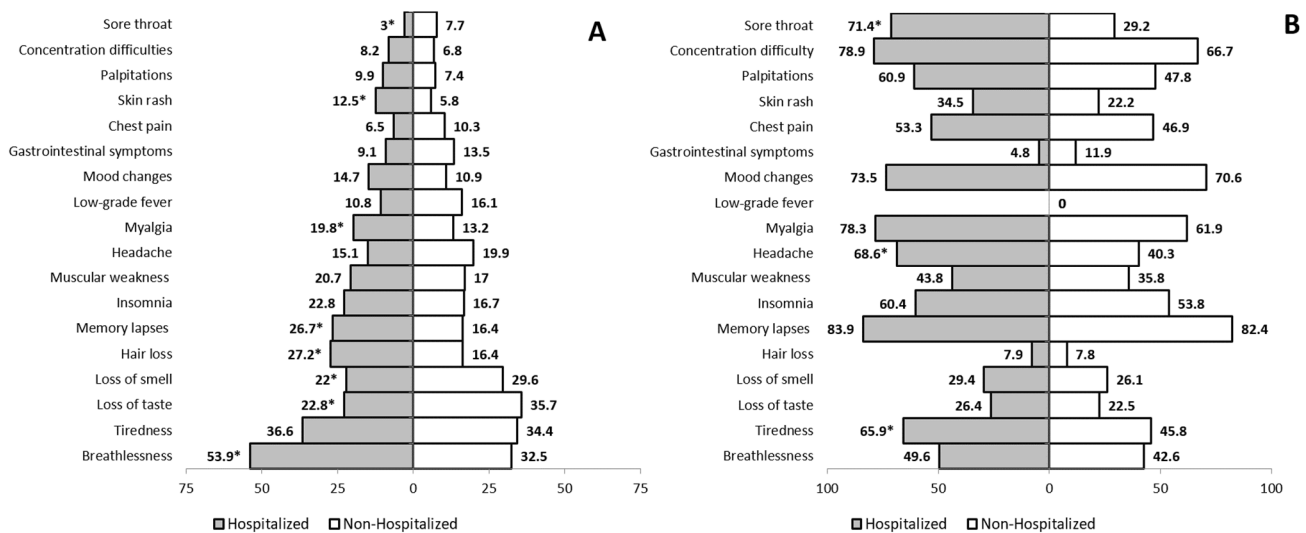


Figure 2. Percentages of patients presenting with specific coronavirus disease 2019 (COVID-19)-related symptoms at any point during the year after the acute phase of the disease (A); and continuation of the reported symptoms one year after acute COVID-19 in variable proportions (B). * denotes statistically significant differences ($p < 0.05$).

3.4. Complications after Acute COVID-19

In the year following COVID-19 infection, 13 patients overall presented with deep venous thrombosis, and 9 with pulmonary thromboembolisms (with two patients having both diseases); no differences between hospital-admitted and emergency-room-discharged patients were found in the occurrence of this complication.

Among surviving patients, 8 (1.5%) presented with acute myocardial infarction, and 7 (1.3%) with stroke, with the distribution being similar in both patient groups. In each group, 1 patient developed myocarditis (0.3%), and 4 more (0.7%) developed pleural effusion unrelated to pneumonia—3 of whom were among post-COVID-19 patients admitted to hospital.

A total of 13 patients (2.4%) had newly developed arthritis, equally distributed among both patient type groups. Transient acute kidney injury appeared in 4 patients who had

been admitted to hospital due to severe COVID-19, and 1 more patient within this group presented acute encephalitis. Table 2 provides additional details on post-acute-COVID-19 complications.

Table 2. Complications reported within the first year after recovering from acute COVID-19 in patients attending Tomelloso General Hospital during the first wave of the pandemic.

Complication	Total (n = 543)	Discharged from the Emergency Room (n = 311)	Admitted to Hospital (n = 232)	p-Value
Deep venous thrombosis	13 (2.4%)	5 (1.6%)	8 (3.4%)	0.165
Pulmonary thromboembolism	9 (1.7%)	4 (1.3%)	5 (2.2%)	0.507
High blood pressure onset	12 (2.2%)	8 (2.6%)	4 (1.7%)	0.506
Diabetes debut	6 (1.1%)	3 (1%)	3 (1.3%)	0.704
Pleural effusion	4 (0.7%)	1 (0.3%)	3 (1.3%)	0.318
Acute myocardial infarction	8 (1.5%)	6 (1.9%)	2 (0.9%)	0.476
Myocarditis or pericarditis	2 (0.4%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	>0.999
Stroke	7 (1.3%)	4 (1.3%)	3 (1.3%)	>0.999
Encephalitis	1 (0.2%)	0	1 (0.4%)	0.427
Renal failure	4 (0.7%)	0	4 (1.7%)	0.033
Arthritis	13 (2.4%)	7 (2.3%)	6 (2.6%)	0.800

3.5. Worsening of Concomitant Diseases during the Year after COVID-19

A total of 10 patients (1.8%) were newly diagnosed with COPD after recovering from acute COVID-19 (who were distributed between GOLD grades 1 and 2 at 50%). In 11 patients who already had COPD prior to COVID-19, at-home oxygen therapy was newly required (39.3%) after assessment of blood gases, and 7 patients required treatment augmentation. A chest radiograph was performed in 89 of the 105 patients with persistent dyspnea/ breathlessness after recovering from acute COVID-19; changes suggestive for diffuse or localized interstitial fibrosis were found in 8 (9%) and 18 patients (20.2%), respectively; of these patients, 18 underwent high-resolution computed tomography (HRCT), which confirmed diffuse or irregularly distributed fibrotic lung changes in 6 (33.3%) and 5 patients (27.8%), respectively.

Asthma was developed by 2 patients (0.4%) during the year after acute COVID-19 recovery. Asthma therapy was augmented in 8 additional former asthmatic patients (20.5%).

Diabetes onset was diagnosed in the post-COVID-19 recovery year in 7 patients (1.3%). In addition, intensification of oral antidiabetic drugs or insulin was respectively required in 10 and 5 previously known diabetic patients. A further 2 diabetic patients were diagnosed with peripheral neuropathy, and 3 more with retinopathy, after recovery from acute COVID-19.

Heart failure onset was reported in 11 of the patients (2.0%) who recovered from COVID-19. Another 7 patients with previously known chronic heart failure required treatment augmentation after suffering from COVID-19.

A previously inadvertent onset of rheumatic disease was found in 4 patients; 3 patients with arthritis/spondylitis reported worsening control, and another needed treatment intensification. Additional details are provided in Table 3.

Among the 69 patients who had been previously diagnosed with cognitive impairment (12 with Alzheimer's disease (AD) and 57 with a different origin), one-year assessment was available for 35. Among AD patients, 5 were clinically impaired during the year after acute COVID-19 (42%), and 7 maintained their previous cognitive status. Among the 23 patients with dementia other than AD who could be evaluated for this study, cognitive impairment was found in 14 (61%), with the remaining 9 maintaining cognitive functioning.

Table 3. Clinical worsening and new onset of concomitant diseases reported by patients after one year of recovery from acute COVID-19.

Diseases	Global (n = 543)
Chronic obstructive pulmonary disease (COPD)	n (%)
Newly diagnosed from COPD	10 (1.8%)
Patients with COPD patients alive after one year/at baseline	28/53 (53%)
New need of oxygen	11/28 (39.3%)
Treatment intensification	7/28 (25%)
New need of oxygen or treatment intensification	17/28 (60.7%)
Bronchial asthma	
New appearance of asthma	2 (0.4%)
Patients with asthma alive after one year/at baseline	39/51 (76.5%)
Treatment intensification	8/39 (20.5%)
Diabetes	
New debut of diabetes	7 (1.3%)
Impaired glyceimic control	11 (2%)
Patients with diabetes alive after one year/at baseline	109/189 (57.7%)
Impaired glyceimic control	11/109 (10.1%)
Intensification of oral therapy	10/109 (9.2%)
New prescription of insulin	5/109 (4.6%)
Development of peripheral neuropathy	2/109 (2.7%)
Development of retinopathy	3/109 (1.8%)
Heart failure	
New development of heart failure	11 (2%)
Treatment intensification	7
Arthritis/Spondyloarthropathy	
New development of Arthritis/Spondyloarthropathy	4 (0.7%)
Worsening pain control	3
Treatment intensification	1

Functional status was assessed in the 264 patients aged over 65; a functional decline according to the BI was noted in 22 of them (8.3%). The Red Cross Disability Scale detected cognitive impairment in 14 of these patients. A loss in patient autonomy was detected in 21 patients according to the Lawton–Brody IADL Scale, which reduced from a median \pm IQR of 3.5 ± 4 to 1.5 ± 5 during the post-COVID-19 year ($p = 0.017$). Finally, a non-significant decline in median \pm IQR GDS scores from 4.5 ± 3 to 5 ± 2 was noted in the 12 patients who had a diagnosis of Alzheimer’s disease. No additional patient was diagnosed with dementia during the study period.

4. Discussion

To our knowledge, this cohort study, which adds to the limited literature available on the medium-term sequelae of COVID-19, has the longest follow-up duration assessing the health consequences of adult patients discharged from hospital recovering from COVID-19.

Our research was carried out on a series of seriously ill patients, with a hospitalization rate of 58.1%, and with a prevalence of pneumonia of 74.4%. In these conditions, overall mortality within the first year after SARS-CoV-2 infection reached 29.1% (223/766). The recommendations of the Spanish authorities during the first wave of the pandemic for patients to stay at home, even if they had symptoms that were currently considered serious and indicative of a poor prognosis, could certainly be a contributing factor to these results. In line with previous publications [30–32], more comorbidities were expected in hospital-admitted patients compared to emergency-room-discharged patients. Virtually all comorbidities were more frequent in the former, and their prevalence rates in our series were higher than those reported in other studies [10], as well as higher than those expected for the general population in Spain, according to figures provided by the National Institute of Statistics. Thus, 67.4% of hospitalized patients presented with hypertension

(which affects up to 19.8% of people in Spain), 24.7% suffered from diabetes mellitus, 24% from hyperlipidemia, and 18.1% were overweight or obese. These figures are 7.8%, 17.9%, and 17.1%, respectively, in the overall Spanish population [33,34]. The high prevalence of hypothyroidism and depressive syndrome found in our population requires a special mention; these are not described as common comorbidities in most COVID-19 reports; however, Brix et al. [35] did report impaired prognosis of COVID-19 among patients with hypothyroidism.

Remarkably, mortality after hospital discharge and during the 1-year study period was as high as 7.5%, which contrasts with the 1.5% mortality rate reported at month 6 among survivors of COVID-19 in Wuhan, China [10], which was mainly caused by exacerbation of underlying pulmonary, heart, and kidney diseases. In half of the patients, causes of death could likely or possibly be related to complications from SARS-CoV-2 infection. A hypercoagulability mechanism could explain deaths in all of these patients [36].

Persistent symptoms related to COVID-19 infection (the so-called PCS) have recently become a popular research topic. PCS has been defined by the persistence of at least one clinically relevant symptom, spirometry disturbance, or significant radiological alteration in post-COVID-19 patients [37], and it has been proposed as being related to residual inflammation, organ damage, non-specific effects from hospitalization or prolonged ventilation, social isolation, or disease impact on pre-existing health conditions. According to the proposed definition of PCS, most of our patients (84.5%) fulfilled the diagnostic criteria at any given point, and 56.9% still suffered from PCS one year after acute infection. Symptoms involved in PCS show wide heterogeneity across the literature in terms of type and frequency, and also vary according to the time they are assessed. Thus, Tendforde et al. evaluated outpatients after 2–3 weeks from the COVID-19 diagnostic test, and found that 94% of them still had symptoms, with fatigue (71%), a cough (61%), and headache (61%) being the most common [38]. Halpin et al. via a structured telephone interview carried out 4–8 weeks after hospital discharge, described fatigue in up to 72%, breathlessness in up to 65%, and psychological distress in up to 46.9% of patients who recovered from acute COVID-19 [39]. Moreno-Pérez et al. evaluated the presence of PCS 10–14 weeks after outpatient COVID-19 recovery or discharge from hospital [35]; around 50% of patients presented persistent symptoms, the most frequent being fatigue (35%), dyspnea (34.4%), headache (16.8%), anosmia/dysgeusia (21.4%), and mnesic complaints (15.2%). In the longest follow-up assessment available until now [10], Huang et al. described 76% of patients overall reporting at least one symptom at 6 months after recovery from acute disease, which included fatigue or muscle weakness (63%), sleep difficulties (26%), mood disorders (anxiety 23%, depression 22%), hair loss (11%), smell disorder (11%), joint pain (9%), and headache (2%). These figures mirror our findings, in that four out of five patients had persistent complaints within the year after recovering from acute COVID-19, and more than half reported already having ongoing symptoms at the time of assessment. The most common PCS complaints were breathlessness (41.6%), tiredness (35.4%) or muscle weakness (18.6%), loss of taste and smell (25%), hair loss (21%), and memory lapses (20.8%). Multiorgan impairment after acute COVID-19 has been involved in the long-term persistence of symptoms [40], and low-level inflammation of the heart, kidneys, liver, pancreas, and lungs has been shown by using magnetic resonance imaging, leading to reductions in organ function and providing objective evidence that PCS represents a multisystem syndrome rather than a single condition.

Hospital readmission due to potential complications from COVID-19 during the study period, especially those related to thrombotic events, occurred in 3.9% of our patients, consistent with data reported by Salisbury et al. [41]: A 90-day follow-up of all patients admitted to hospital confirmed a 5.9% rate of venous thromboembolism events, despite patients being under standard thromboprophylaxis. Once again, heterogeneous data have been provided in this regard, with additional reports describing only 3 out of 2469 patients suffering a stroke, and only 1 suffering a pulmonary embolism, in a 6-month follow-up period [10]. As for acute myocardial infarction or ischemic stroke, our incidence was found

to be 1.5% and 1.3%, respectively, consistent with the findings of Modin et al. [42], who described a 5–10-fold increase in the incidence of both diagnoses during the pandemic compared to a control period. Autopsies of COVID-19-deceased patients revealed myocarditis and myocardial infarctions to be present in 7.2% and 4.7%, respectively [43]. Two patients in our series presented symptomatic myocarditis that required hospital admission.

Complications with an underlying inflammatory basis were also found, including pleural effusion (0.7%) and inflammatory arthritis (2.4%); the latter appeared *de novo* in patients with no previous history, and has been described as affecting 1.9% of patients hospitalized due to acute COVID-19 [44], all due to microcrystals. SARS-CoV-2 as an infectious trigger of reactive arthritis has also been proposed [45], helping to explain the impaired control of previous arthroplasties in 11% of our patients. In fact, a significant increase in several serum biomarkers involved in inflammation and stress responses has been described to long persist in patients with COVID-19, even in milder forms [46]. Pleural effusion after COVID-19 unrelated to venous thromboembolism, heart failure, or pneumonia is suspected to be directly related to SARS-CoV-2 infection, as supported by the detection of the virus through RT-PCR in the pleural effusions of patients [47].

Interestingly, no differences in the frequency of complications were found in relation to the degree of severity of the disease, except for acute renal failure, which exclusively manifested in four subjects who required hospital admission (0.7%). Acute kidney insufficiency represents a common and serious complication of acute COVID-19 and an independent risk factor for mortality [48]. Its evolution over time has not been well established, but probably leads to a persistent reduction in glomerular filtration rate after week 24 of discharge among patients who developed in-hospital acute kidney insufficiency [49].

Our study also evaluated the onset or worsening of previous diseases among patients who had recovered from acute COVID-19. To begin with, 2% of patients developed *de novo* arterial hypertension during the study year, which can be explained by the interference SARS-CoV-2 has over the rennin angiotensin system (RAS), with angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) being the major counter-regulatory mechanism for the main axis of the RAS, and critical for the control of blood pressure and electrolyte balance. SARS-CoV-2 binds with ACE2 and enhances its degradation, thus decreasing the counteraction of ACE2 on the RAS, with an increased reabsorption of sodium and water, leading to increased blood pressure and excretion of potassium [50,51]. In addition, 2.7% of our study population developed right heart failure, without having any clear previous risk factors, and not linked to the development of hypertension or left heart failure. This could be a consequence of either impaired right ventricular longitudinal strain (RVLS)—as proposed by Nuzzi et al. after finding that 42% of patients who had recovered from COVID-19 without pulmonary hypertension had RVLS [52]—or the development of pulmonary hypertension. In fact, pulmonary hypertension was found in 12% of COVID-19 patients admitted to the ICU [53]. As the lungs are a primary target for COVID-19, with varying degrees of impact, newly developed COPD after infection was documented in 10 (1.8%) patients, and 17 more (60.7%) required treatment intensification. The physiological mechanisms leading to persistent dyspnea in non-critically ill COVID-19 survivors have been recently analyzed [54], and a significant decrease in forced vital capacity (FVC), forced expiratory volume in the first second (FEV1), and diffusing capacity of the lung of carbon monoxide (DLCO) after 6 min' walking distance was noted among patients with persistent dyspnea when examined 30–60 days after the onset of COVID-19 symptoms. The respiratory outcomes in SARS and MERS—the two previous viral infection outbreaks similar to COVID-19—were systematically reviewed: after 12 months, 32.4% of sufferers who recovered presented impaired FEV1, and 29.8% had a decrease in FVC [55], which parallels the 22.6% functional impairment documented in COPD patients. In addition, several studies have shown that the occurrence of COPD exacerbations increases the risk of myocardial infarction and stroke, as well as all-cause mortality, in the post-exacerbation period—especially in the case of associated pneumonia. Consequently, a management plan for survivors of COVID-19 has been recognized as being urgently needed [56]. Findings of pulmonary fibrosis were

confirmed via HRCT in a proportion of our patients with persistent dyspnea after recovery from acute COVID-19. Residual pulmonary fibrosis in HRCT has been found in up to half of COVID-19 survivors after discharge [57], its severity mainly depending on the patient's age, comorbidities, and length of ICU stay [58]. Finally, diabetes onset or a worsening in glycemic control was documented in 1.3% and 10.1% of patients, respectively. The effect of SARS-CoV-2 in accelerating type 2 diabetes by binding the ACE2 receptor on the islet endothelial/pericyte microvasculature and the pancreatic islet cells has been described [59], with an ensuing viral–virion binding, excessive oxidative stress, and local cytokine storm that lead to B-cell dysfunction and apoptosis.

A significant loss of autonomy in daily life and instrumental activities in people aged over 65 was documented. A disruption in the blood–brain barrier caused by inflammation, and leading to increased permeability for cytokines to enter the central nervous system, has been proposed in COVID-19 survivors [60]. Neuroinflammation from microglial activation and oxidative stress might contribute to delirium in the short term and severe cognitive and functional decline in the long term. A recent investigation indicates the magnitude of the decline in functional status and health-related quality of life in people aged 60 and older, 6 months after hospital admission [61]: by using the EuroQol 5-dimensional 5-level (EQ-5D-5L) questionnaire, the authors found impaired ability to perform day-to-day activities (35%), reduced mobility (33%), increased pain or discomfort (33%), and negative changes in cognitive function (43%) compared to before the COVID-19 infection. The use of different questionnaires prevents direct comparisons with the results of our study.

Cognitive impairment in patients with previous Alzheimer's disease or other previously acquired cognitive impairment or dementia was documented in half of the patients we assessed. The literature has described similar proportions of cognitive decline in COVID-19 survivors with dementia [62]; these data can be explained not only by a direct involvement with the central nervous system, but also by the social consequences of the pandemic—such as a greater level of stress, and the loneliness and isolation experienced by people with dementia during this period [63].

Some weaknesses of our study should be acknowledged: Firstly, the data used are from a single center, with a rural reference population and with a higher average age than in urban settings. Secondly, clinical status was assessed by means of telephone interviews, and despite their structured fashion and being supported by clinical records, a component of subjectivity cannot be excluded. Finally, a quality-of-life questionnaire was not applied, thus reducing the comparability of our results.

However, the strength of our study is in exhaustively including all patients who attended our hospital during the first wave of the pandemic, with follow-up data being obtained from the vast majority. A comprehensive assessment was made by internal medicine specialists using validated scales on subjective clinical situations, the new appearance or worsening of previous diseases, cause of death and, in older patients, their functional and cognitive status.

5. Conclusions

In conclusion, with the longest follow-up reported to date, this study provides evidence that COVID-19 is not just an acute infection, but a syndrome that affects a significant proportion of survivors long term, even when the initial infection was mild. In order to mitigate the effects of the pandemic, establishing programs to provide long-term follow-up of patients, as well as education to recognize symptoms indicating post-acute-COVID-19-related complications, is necessary.

Supplementary Materials: The following are available online at <https://www.mdpi.com/article/10.3390/jcm10132945/s1>. Table S1: Patients who died within the year after being discharged from hospital after acute COVID-19.

Author Contributions: Conceptualization, M.M.M.-M., Á.A. and A.J.L.; methodology, M.M.M.-M., Á.A. and A.J.L.; software, Á.A.; validation, M.M.M.-M.; formal analysis, Á.A. and A.J.L.; investigation, M.M.M.-M., E.M.-V., M.M.-T., G.L.-L., A.M.R.-C. and B.N.-S.; data curation, M.M.M.-M.; writing—original draft preparation, A.J.L. and M.M.M.-M.; writing—review and editing, A.J.L.; visualization, A.J.L.; supervision, A.J.L.; project administration, M.M.M.-M. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Institutional Review Board Statement: The study was conducted in accordance with the guidelines of the Declaration of Helsinki, and approved by the Ethics Committee of La Mancha-Centro General Hospital at Alcázar de San Juan (protocol code 142-C) on 24 May 2020.

Informed Consent Statement: The Ethics Committee waived the need for obtaining informed consent.

Data Availability Statement: Data that support this request may be provided after a reasoned request.

Acknowledgments: We are grateful to Melanie Radcliff for English language revision. We warmly thank all of the doctors and nurses of all the services at our hospital, and all of the employees of the General Hospital of Tomelloso, who worked tirelessly to care for the patients who provided data for this study, and ensured the operation of the hospital during those very difficult days. Especially, the authors thank all patients who participated in this study.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

- Li, Q.; Guan, X.; Wu, P.; Wang, X.; Zhou, L.; Tong, Y.; Ren, R.; Leung, K.S.M.; Lau, E.H.Y.; Wong, J.Y.; et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *N. Engl. J. Med.* **2020**, *382*, 1199–1207. [[CrossRef](#)]
- Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The Species Severe Acute Respiratory Syndrome-Related Coronavirus: Classifying 2019-nCoV and Naming It SARS-CoV-2. *Nat. Microbiol.* **2020**, *5*, 536–544. [[CrossRef](#)]
- Riera, R.; Bagattini, Á.M.; Pacheco, R.L.; Pachito, D.V.; Roitberg, F.; Ilbawi, A. Delays and Disruptions in Cancer Health Care Due to COVID-19 Pandemic: Systematic Review. *JCO Glob. Oncol.* **2021**, *7*, 311–323. [[CrossRef](#)]
- Kiss, P.; Carcel, C.; Hockham, C.; Peters, S.A.E. The Impact of the COVID-19 Pandemic on the Care and Management of Patients with Acute Cardiovascular Disease: A Systematic Review. *Eur Heart J. Qual. Care Clin. Outcomes* **2021**, *7*, 18–27. [[CrossRef](#)]
- Liang, L.; Yang, B.; Jiang, N.; Fu, W.; He, X.; Zhou, Y.; Ma, W.L.; Wang, X. Three-Month Follow-up Study of Survivors of Coronavirus Disease 2019 after Discharge. *J. Korean Med. Sci.* **2020**, *35*, e418. [[CrossRef](#)]
- Raman, B.; Cassar, M.P.; Tunnicliffe, E.M.; Filippini, N.; Griffanti, L.; Alfaro-Almagro, F.; Okell, T.; Sheerin, F.; Xie, C.; Mahmood, M.; et al. Medium-Term Effects of SARS-CoV-2 Infection on Multiple Vital Organs, Exercise Capacity, Cognition, Quality of Life and Mental Health, Post-Hospital Discharge. *EclinicalMedicine* **2021**, *31*, 100683. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Gautam, N.; Madathil, S.; Tahani, N.; Bolton, S.; Parekh, D.; Stockley, J.; Goyal, S.; Qureshi, H.; Yasmin, S.; Cooper, B.G.; et al. Medium-Term Outcome of Severe to Critically Ill Patients with SARS-CoV-2 Infection. *Clin. Infect. Dis.* **2021**, ciab341. [[CrossRef](#)]
- 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*, 603–605. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Mandal, S.; Barnett, J.; Brill, S.E.; Brown, J.S.; Denny, E.K.; Hare, S.S.; Heightman, M.; Hillman, T.E.; Jacob, J.; Jarvis, H.C.; et al. “Long-COVID”: A Cross-Sectional Study of Persisting Symptoms, Biomarker and Imaging Abnormalities Following Hospitalisation for COVID-19. *Thorax* **2020**. [[CrossRef](#)]
- Huang, C.; Huang, L.; Wang, Y.; Li, X.; Ren, L.; Gu, X.; Kang, L.; Guo, L.; Liu, M.; Zhou, X.; et al. 6-Month Consequences of COVID-19 in Patients Discharged from Hospital: A Cohort Study. *Lancet* **2021**, *397*, 220–232. [[CrossRef](#)]
- Zhou, F.; Yu, T.; Du, R.; Fan, G.; Liu, Y.; Liu, Z.; Xiang, J.; Wang, Y.; Song, B.; Gu, X.; et al. Clinical Course and Risk Factors for Mortality of Adult Inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: A Retrospective Cohort Study. *Lancet* **2020**, *395*, 1054–1062. [[CrossRef](#)]
- Cares-Marambio, K.; Montenegro-Jiménez, Y.; Torres-Castro, R.; Vera-Urbe, R.; Torralba, Y.; Alsina-Restoy, X.; Vasconcello-Castillo, L.; Vilaró, J. Prevalence of Potential Respiratory Symptoms in Survivors of Hospital Admission after Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Systematic Review and Meta-Analysis. *Chron. Respir. Dis.* **2021**, *18*, 14799731211002240. [[CrossRef](#)]
- Garg, P.; Arora, U.; Kumar, A.; Wig, N. The “Post-COVID” Syndrome: How Deep Is the Damage? *J. Med. Virol.* **2021**, *93*, 673–674. [[CrossRef](#)]
- Yelin, D.; Wirtheim, E.; Vetter, P.; Kalil, A.C.; Bruchfeld, J.; Runold, M.; Guaraldi, G.; Mussini, C.; Gudiol, C.; Pujol, M.; et al. Long-Term Consequences of COVID-19: Research Needs. *Lancet Infect. Dis.* **2020**, *20*, 1115–1117. [[CrossRef](#)]
- Maestre-Muñoz, M.M.; Arias, Á.; Arias-González, L.; Angulo-Lara, B.; Lucendo, A.J. Prognostic Factors at Admission for In-Hospital Mortality from COVID-19 Infection in an Older Rural Population in Central Spain. *J. Clin. Med.* **2021**, *10*, 318. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

16. National Institutes of Health (NIH). Clinical Spectrum | COVID-19 Treatment Guidelines. Available online: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/overview/clinical-spectrum/> (accessed on 24 June 2021).
17. WHO Working Group on the Clinical Characterisation and Management of COVID-19 Infection. A Minimal Common Outcome Measure Set for COVID-19 Clinical Research. *Lancet Infect. Dis.* **2020**, *20*, e192–e197. [[CrossRef](#)]
18. Bestall, J.C.; Paul, E.A.; Garrod, R.; Garnham, R.; Jones, P.W.; Wedzicha, J.A. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) Dyspnoea Scale as a Measure of Disability in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Thorax* **1999**, *54*, 581–586. [[CrossRef](#)]
19. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for Prevention, Diagnosis, and Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2021. Available online: <https://goldcopd.org> (accessed on 23 June 2021).
20. Ginasthma.Org. GINA Asthma Treatment Steps for Adults: Global Initiative for Asthma (GINA) 2019 Guidelines for Asthma Management and Prevention. Available online: <https://ginasthma.org/reports/> (accessed on 30 May 2021).
21. The Criteria Committee of the New York Heart Association. *Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Diseases of the Heart and Great Vessels*, 9th ed.; Little, Brown and Company: Boston, MA, USA, 1994.
22. Wells, G.; Becker, J.-C.; Teng, J.; Dougados, M.; Schiff, M.; Smolen, J.; Aletaha, D.; Van Riel, P.L.C.M. Validation of the 28-Joint Disease Activity Score (DAS28) and European League Against Rheumatism Response Criteria Based on C-Reactive Protein against Disease Progression in Patients with Rheumatoid Arthritis, and Comparison with the DAS28 Based on Erythrocyte Sedimentation Rate. *Ann. Rheum Dis.* **2009**, *68*, 954–960. [[CrossRef](#)]
23. Garrett, S.; Jenkinson, T.; Kennedy, L.G.; Whitelock, H.; Gaisford, P.; Calin, A. A New Approach to Defining Disease Status in Ankylosing Spondylitis: The Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J. Rheumatol.* **1994**, *21*, 2286–2291.
24. Wade, D.T.; Collin, C. The Barthel ADL Index: A Standard Measure of Physical Disability? *Int. Disabil. Stud.* **1988**, *10*, 64–67. [[CrossRef](#)]
25. Graf, C. The Lawton Instrumental Activities of Daily Living Scale. *Am. J. Nurs.* **2008**, *108*, 52–62. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
26. San José Laporte, A.; Jacas Escarcellé, C.; Selva O’Callaghan, A.; Vilardell Tarrés, M. Protocolo de Valoración Geriátrica. *Medicine* **1999**, *7*, 5829–5832.
27. Reisberg, B.; Ferris, S.H.; De Leon, M.J.; Crook, T. Global Deterioration Scale (GDS). *Psychopharmacol. Bull.* **1988**, *24*, 661–663.
28. Lund, L.C.; Hallas, J.; Nielsen, H.; Koch, A.; Mogensen, S.H.; Brun, N.C.; Christiansen, C.F.; Thomsen, R.W.; Pottegård, A. Post-Acute Effects of SARS-CoV-2 Infection in Individuals Not Requiring Hospital Admission: A Danish Population-Based Cohort Study. *Lancet Infect. Dis.* **2021**. [[CrossRef](#)]
29. Pavli, A.; Theodoridou, M.; Maltezos, H.C. Post-COVID Syndrome: Incidence, Clinical Spectrum, and Challenges for Primary Healthcare Professionals. *Arch. Med. Res.* **2021**. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
30. Gallo Marin, B.; Aghagholi, G.; Lavine, K.; Yang, L.; Siff, E.J.; Chiang, S.S.; Salazar-Mather, T.P.; Dumenco, L.; Savaria, M.C.; Aung, S.N.; et al. Predictors of COVID-19 Severity: A Literature Review. *Rev. Med. Virol.* **2021**, *31*, 1–10. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
31. Guan, W.; Liang, W.; Zhao, Y.; Liang, H.; Chen, Z.; Li, Y.; Liu, X.; Chen, R.; Tang, C.; Wang, T.; et al. Comorbidity and Its Impact on 1590 Patients with COVID-19 in China: A Nationwide Analysis. *Eur. Respir. J.* **2020**, *55*, 2000547. [[CrossRef](#)]
32. Bajgain, K.T.; Badal, S.; Bajgain, B.B.; Santana, M.J. Prevalence of Comorbidities among Individuals with COVID-19: A Rapid Review of Current Literature. *Am. J. Infect. Control.* **2021**, *49*, 238–246. [[CrossRef](#)]
33. Medrano Albero, M.J.; Boix Martínez, R.; Cerrato Crespán, E.; Ramírez Santa-Pau, M. Incidencia y Prevalencia de Cardiopatía Isquémica y Enfermedad Cerebrovascular En España: Revisión Sistemática de La Literatura. *Rev. Esp. Salud Publica* **2006**, *80*, 5–15. [[CrossRef](#)]
34. Ministry of Health, Consumption and Social Welfare National Health Survey. Spain 2017 Main Results. Available online: https://www.msbs.gob.es/estadEstudios/estadisticas/encuestaNacional/encuestaNac2017/ENSE2017_notatecnica.pdf (accessed on 30 May 2021).
35. Brix, T.H.; Hegedüs, L.; Hallas, J.; Lund, L.C. Risk and Course of SARS-CoV-2 Infection in Patients Treated for Hypothyroidism and Hyperthyroidism. *Lancet Diabetes Endocrinol.* **2021**, *9*, 197–199. [[CrossRef](#)]
36. Zhang, S.; Zhang, J.; Wang, C.; Chen, X.; Zhao, X.; Jing, H.; Liu, H.; Li, Z.; Wang, L.; Shi, J. COVID-19 and Ischemic Stroke: Mechanisms of Hypercoagulability (Review). *Int. J. Mol. Med.* **2021**, *47*, 21. [[CrossRef](#)]
37. Moreno-Pérez, O.; Merino, E.; Leon-Ramirez, J.-M.; Andres, M.; Ramos, J.M.; Arenas-Jiménez, J.; Asensio, S.; Sanchez, R.; Ruiz-Torregrosa, P.; Galan, I.; et al. Post-Acute COVID-19 Syndrome. Incidence and Risk Factors: A Mediterranean Cohort Study. *J. Infect.* **2021**, *82*, 378–383. [[CrossRef](#)]
38. Tenforde, M.W.; Kim, S.S.; Lindsell, C.J.; Billig Rose, E.; Shapiro, N.I.; Files, D.C.; Gibbs, K.W.; Erickson, H.L.; Steingrub, J.S.; Smithline, H.A.; 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. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* **2020**, *69*, 993–998. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
39. Halpin, S.J.; McIvor, C.; Whyatt, G.; Adams, A.; Harvey, O.; McLean, L.; Walshaw, C.; Kemp, S.; Corrado, J.; Singh, R.; et al. Postdischarge Symptoms and Rehabilitation Needs in Survivors of COVID-19 Infection: A Cross-sectional Evaluation. *J. Med. Virol.* **2021**, *93*, 1013–1022. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
40. Dennis, A.; Wamil, M.; Alberts, J.; Oben, J.; Cuthbertson, D.J.; Wootton, D.; Crooks, M.; Gabbay, M.; Brady, M.; Hishmeh, L.; et al. Multiorgan Impairment in Low-Risk Individuals with Post-COVID-19 Syndrome: A Prospective, Community-Based Study. *BMJ Open* **2021**, *11*, e048391. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

41. Salisbury, R.; Iotchkova, V.; Jaafar, S.; Morton, J.; Sangha, G.; Shah, A.; Untiveros, P.; Curry, N.; Shapiro, S. Incidence of Symptomatic, Image-Confirmed Venous Thromboembolism Following Hospitalization for COVID-19 with 90-Day Follow-Up. *Blood Adv.* **2020**, *4*, 6230–6239. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
42. Modin, D.; Claggett, B.; Sindet-Pedersen, C.; Lassen, M.C.H.; Skaarup, K.G.; Jensen, J.U.S.; Fralick, M.; Schou, M.; Lamberts, M.; Gerds, T.; et al. Acute COVID-19 and the Incidence of Ischemic Stroke and Acute Myocardial Infarction. *Circulation* **2020**, *142*, 2080–2082. [[CrossRef](#)]
43. Halushka, M.K.; Vander Heide, R.S. Myocarditis Is Rare in COVID-19 Autopsies: Cardiovascular Findings across 277 Postmortem Examinations. *Cardiovasc. Pathol.* **2021**, *50*, 107300. [[CrossRef](#)]
44. López-González, M.-C.; Peral-Garrido, M.L.; Calabuig, I.; Tovar-Sugrañes, E.; Jovani, V.; Bernabeu, P.; García-Sevila, R.; León-Ramírez, J.-M.; Moreno-Perez, O.; Boix, V.; et al. Case Series of Acute Arthritis during COVID-19 Admission. *Ann. Rheum. Dis.* **2021**, *80*, e58. [[CrossRef](#)]
45. Di Carlo, M.; Tardella, M.; Salaffi, F. Can SARS-CoV-2 Induce Reactive Arthritis? *Clin. Exp. Rheumatol* **2021**, *39* (Suppl. 128), 25–26.
46. Doykov, I.; Hällqvist, J.; Gilmour, K.C.; Grandjean, L.; Mills, K.; Heywood, W.E. ‘The Long Tail of Covid-19’—The Detection of a Prolonged Inflammatory Response after a SARS-CoV-2 Infection in Asymptomatic and Mildly Affected Patients. *F1000Res* **2021**, *9*, 1349. [[CrossRef](#)]
47. Malik, M.I.; Fox, N.; Chopra, A.; Hughes, H.Y.; Washburn, R.; Huggins, J.T. Positive Pleural Fluid RT-PCR for Virus Detection in SARS-CoV-2 Pneumonia. *QJM Int. J. Med.* **2020**, *113*, 888–889. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
48. Lin, L.; Wang, X.; Ren, J.; Sun, Y.; Yu, R.; Li, K.; Zheng, L.; Yang, J. Risk Factors and Prognosis for COVID-19-Induced Acute Kidney Injury: A Meta-Analysis. *BMJ Open* **2020**, *10*, e042573. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
49. Chan, K.W.; Hung, I.F.-N.; Tsang, O.T.-Y.; Wu, T.C.; Tso, E.Y.-K.; Lung, K.C.; Lam, C.M.; Chan, G.C.-W.; Wong, S.S.-H.; Yu, K.Y.; et al. Mass Screening Is Associated with Low Rates of Acute Kidney Injury among COVID-19 Patients in Hong Kong. *Am. J. Nephrol.* **2021**, *52*, 161–172. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
50. Chen, D.; Li, X.; Song, Q.; Hu, C.; Su, F.; Dai, J.; Ye, Y.; Huang, J.; Zhang, X. Assessment of Hypokalemia and Clinical Characteristics in Patients with Coronavirus Disease 2019 in Wenzhou, China. *JAMA Netw. Open* **2020**, *3*, e2011122. [[CrossRef](#)]
51. Weir, M.R.; Rolfe, M. Potassium Homeostasis and Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* **2010**, *5*, 531–548. [[CrossRef](#)]
52. Nuzzi, V.; Castrichini, M.; Collini, V.; Roman-Pognuz, E.; Di Bella, S.; Luzzati, R.; Berlot, G.; Confalonieri, M.; Merlo, M.; Stolfo, D.; et al. Impaired Right Ventricular Longitudinal Strain Without Pulmonary Hypertension in Patients Who Have Recovered From COVID-19. *Circ. Cardiovasc. Imaging* **2021**, *14*, e012166. [[CrossRef](#)]
53. Pagnesi, M.; Baldetti, L.; Beneduce, A.; Calvo, F.; Gramagna, M.; Pazzanese, V.; Ingallina, G.; Napolano, A.; Finazzi, R.; Ruggeri, A.; et al. Pulmonary Hypertension and Right Ventricular Involvement in Hospitalised Patients with COVID-19. *Heart* **2020**, *106*, 1324–1331. [[CrossRef](#)]
54. Cortés-Telles, A.; López-Romero, S.; Figueroa-Hurtado, E.; Pou-Aguilar, Y.N.; Wong, A.W.; Milne, K.M.; Ryerson, C.J.; Guenette, J.A. Pulmonary Function and Functional Capacity in COVID-19 Survivors with Persistent Dyspnoea. *Respir. Physiol. Neurobiol.* **2021**, *288*, 103644. [[CrossRef](#)]
55. Ahmed, H.; Patel, K.; Greenwood, D.; Halpin, S.; Lewthwaite, P.; Salawu, A.; Eyre, L.; Breen, A.; O’Connor, R.; Jones, A.; et al. Long-Term Clinical Outcomes in Survivors of Severe Acute Respiratory Syndrome and Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Outbreaks after Hospitalisation or ICU Admission: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Rehabil. Med.* **2020**. [[CrossRef](#)]
56. Celli, B.; Fabbri, L.M. Urgent need of a management plan for survivors of COVID-19. *Eur. Respir. J.* **2020**, *55*, 2000764. [[CrossRef](#)]
57. Yasin, R.; Gomaa, A.A.K.; Ghazy, T.; Hassanein, S.A.; Ibrahim, R.A.L.; Khalifaet, M.H. Predicting lung fibrosis in post-COVID-19 patients after discharge with follow-up chest CT findings. *Egypt J. Radiol. Nucl. Med.* **2021**, *52*, 118. [[CrossRef](#)]
58. Rai, D.K.; Sharma, P.; Kumar, R. Post covid 19 pulmonary fibrosis. Is it real threat? *Indian J. Tuberc.* **2021**, *68*, 330–333. [[CrossRef](#)]
59. Hayden, M.R. An Immediate and Long-Term Complication of COVID-19 May Be Type 2 Diabetes Mellitus: The Central Role of β -Cell Dysfunction, Apoptosis and Exploration of Possible Mechanisms. *Cells* **2020**, *9*, 2475. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
60. Baker, H.A.; Safavynia, S.A.; Evered, L.A. The ‘Third Wave’: Impending Cognitive and Functional Decline in COVID-19 Survivors. *Br. J. Anaesth.* **2021**, *126*, 44–47. [[CrossRef](#)]
61. Walle-Hansen, M.M.; Ranhoff, A.H.; Mellingsæter, M.; Wang-Hansen, M.S.; Myrstad, M. Health-Related Quality of Life, Functional Decline, and Long-Term Mortality in Older Patients Following Hospitalisation Due to COVID-19. *BMC Geriatr.* **2021**, *21*, 199. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
62. Miskowiak, K.; Johnsen, S.; Sattler, S.; Nielsen, S.; Kunalan, K.; Rungby, J.; Lapperre, T.; Porsberg, C. Cognitive Impairments Four Months after COVID-19 Hospital Discharge: Pattern, Severity and Association with Illness Variables. *Eur. Neuropsychopharmacol.* **2021**, *46*, 39–48. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
63. Tam, M.T.; Dosso, J.A.; Robillard, J.M. The Impact of a Global Pandemic on People Living with Dementia and Their Care Partners: Analysis of 417 Lived Experience Reports. *JAD* **2021**, *80*, 865–875. [[CrossRef](#)]

Table S1. Patients who died within the year after being discharged from hospital after acute Covid-19

Related to Covid-19	Sex	Age	Management during acute Covid-19	Time from discharge to death (days)	Cause of death
Likely (n=9; 20.4%)	F	92	In-hospital	32	Progressive respiratory failure after Covid-19 pneumonia
	F	71	At home	26	Progressive respiratory failure after Covid-19 pneumonia
	M	86	In-hospital	23	Progressive respiratory failure after Covid-19 pneumonia
	M	87	In-hospital	22	Progressive respiratory failure after Covid-19 pneumonia
	M	83	In-hospital	13	Progressive respiratory failure after Covid-19 pneumonia
	M	86	In-hospital	11	Progressive respiratory failure after Covid-19 pneumonia
	F	83	In-hospital	14	Progressive respiratory failure after Covid-19 pneumonia
	F	86	In-hospital	4	Progressive respiratory failure after Covid-19 pneumonia
	F	82	At home	13	Progressive respiratory failure after Covid-19 pneumonia
Unlikely (n=20; 45.4%)	M	90	In-hospital	72	Aspiration pneumonia
	F	85	In-hospital	93	Aspiration pneumonia
	M	67	In-hospital	76	Bacterial infection (pneumonia) and sepsis
	F	96	In-hospital	217	Anorexia, dehydration, uremic encephalopathy
	F	68	At home	230	Progression of blood dyscrasia and complications
	M	59	In-hospital	178	Bacterial infections (pneumonia)
	F	92	In-hospital	165	Natural cause
	M	82	In-hospital	152	Aspiration pneumonia
	F	75	In-hospital	135	Neoplasm progression and its complications
	M	96	At home	162	Acute chronic heart failure. Pneumonia
	M	88	At home	117	Bacterial infections (urinary origin sepsis)
	F	82	In-hospital	53	Fortuitous fall and related complications
	M	85	At home	92	Aspiration pneumonia.
	M	89	In-hospital	44	Acute chronic respiratory failure. Respiratory acidosis
	M	90	In-hospital	72	Aspiration of epistaxis, atrial fibrillation
	M	69	In-hospital	33	Neoplasm progression and its complications
	M	85	In-hospital	44	Congestive heart failure Previous heart disease
M	80	In-hospital	22	Surgery-derived complications	
M	79	In-hospital	20	Bacterial infections (pneumonia)	
F	65	In-hospital	19	Acute chronic respiratory failure. Respiratory acidosis	
Possibly (n=11; 25%)	F	87	At home	79	Congestive heart failure (<i>de novo</i>)
	F	91	In-hospital	192	Acute left heart failure, previously unknown
	M	66	At home	195	Hemorrhagic stroke
	M	82	At home	26 4	Acute myocardial infarction
	F	84	In-hospital	188	Acute myocardial infarction
	M	65	In-hospital	159	Acute myocardial infarction
	F	97	In-hospital	76	Arrhythmia and syncope
	F	89	In-hospital	40	Acute left heart failure, previously unknown
	M	93	In-hospital	28	Sudden death
	M	87	In-hospital	17	Pulmonar thromboembolism
F	91	In-hospital	17	Acute left heart failure not known	
Unknown (n=4; 9.1%)	M	60	In-hospital	68	Unknown
	M	85	In-hospital	44	Unknown
	M	90	At home	177	Unknown
	M	60	In-hospital	68	Unknown

Table S2. Main clinical symptoms reported by patients recovered from acute Covid-19 at one-year follow-up.

Symptom	Total (n = 543)	Discharged from the Emergency Room (n = 311)	Admitted to Hospital (n = 232)	p Value
Breathlessness, n (%)	226 (41.6%)	101 (32.5%)	125 (53.9%)	<0.001
Recovery time [median (IQR)], days	36.5 (66.3)	31 (72)	42.5 (62)	0.211
Still ongoing, n (%)	105 (46.5%)	43 (42.6%)	62 (49.6%)	0.292
Tiredness, n (%)	192 (35.4%)	107 (34.4%)	85 (36.6%)	0.590
Recovery time [median (IQR)], days	53 (93)	61 (108.8)	48 (62)	0.552
Still ongoing, n (%)	105 (54.7%)	49 (45.8%)	56 (65.9%)	0.005
Loss of taste, n (%)	164 (30.2%)	111 (35.7%)	53 (22.8%)	0.001
Recovery time [median (IQR)], days	31 (44.3)	31 (57)	38 (40.8)	0.939
Still ongoing, n (%)	39 (23.8%)	25 (22.5%)	14 (26.4%)	0.584
Loss of smell, n (%)	143 (26.3%)	92 (29.6%)	51 (22%)	0.047
Recovery time [median (IQR)], days	31 (57.8)	31 (73.5)	31 (41)	0.407
Still ongoing, n (%)	39 (27.3%)	24 (26.1%)	15 (29.4%)	0.669
Hair loss, n (%)	114 (21%)	51 (16.4%)	63 (27.2%)	0.002
Recovery time [median (IQR)], days	92 (87.5)	92 (62)	92 (91.3)	0.163
Still ongoing, n (%)	9 (7.9%)	4 (7.8%)	5 (7.9%)	>0.999
Memory lapses, n (%)	113 (20.8%)	51 (16.4%)	62 (26.7%)	0.003
Recovery time [median (IQR)], days	184 (190)	253 (160)	122.5 (146.5)	0.133
Still ongoing, n (%)	94 (83.2%)	42 (82.4%)	52 (83.9%)	0.830
Sleep difficulties, n (%)	105 (19.3%)	52 (16.7%)	53 (22.8%)	0.074
Recovery time [median (IQR)], days	61 (61)	62 (61)	61 (76.5)	0.555
Still ongoing, n (%)	60 (57.1%)	28 (53.8%)	32 (60.4%)	0.499
Muscular weakness, n (%)	101 (18.6%)	53 (17%)	48 (20.7%)	0.280
Recovery time [median (IQR)], days	30 (47)	18.5 (51)	39 (71)	0.018
Still ongoing, n (%)	40 (39.6%)	19 (35.8%)	21 (43.8%)	0.417
Headache, n (%)	97 (17.9%)	62 (19.9%)	35 (15.1%)	0.144
Recovery time [median (IQR)], days	14 (53)	14 (28)	17 (50.5)	0.369
Still ongoing, n (%)	49 (50.5%)	25 (40.3%)	24 (68.6%)	0.008
Myalgia, n (%)	87 (16%)	41 (13.2%)	46 (19.8%)	0.037
Recovery time [median (IQR)], days	77 (91)	46 (91)	92 (59)	0.465
Still ongoing, n (%)	62 (70.5%)	26 (61.9%)	36 (78.3%)	0.093
Low-grade fever, n (%)	75 (13.8%)	50 (16.1%)	25 (10.8%)	0.077
Recovery time [median (IQR)], days	7 (8)	7 (8.5)	8 (7)	0.243
Still ongoing, n (%)	0	0	0	-
Mood changes, n (%)	68 (12.5%)	34 (10.9%)	34 (14.7%)	0.195
Recovery time [median (IQR)], days	152.5 (257.5)	122 (270)	203 (253)	0.605
Still ongoing, n (%)	49 (72.1%)	24 (70.6%)	25 (73.5%)	0.787
Gastrointestinal symptoms, n (%)	63 (11.6%)	42 (13.5%)	21 (9.1%)	0.109
Recovery time [median (IQR)], days	7 (13)	6 (10.7)	10 (17)	0.145
Still ongoing, n (%)	6 (9.5%)	5 (11.9%)	1 (4.8%)	0.654
Chest pain, n (%)	47 (8.7%)	32 (10.3%)	15 (6.5%)	0.117
Recovery time [median (IQR)], days	24 (105)	13.5 (55.8)	61 (91)	0.035
Still ongoing, n (%)	23 (48.9%)	15 (46.9%)	8 (53.3%)	0.680
Skin rash, n (%)	47 (8.7%)	18 (5.8%)	29 (12.5%)	0.006
Recovery time [median (IQR)], days	30 (43.8)	31 (71.5)	30 (15)	0.743
Still ongoing, n (%)	14 (29.8%)	4 (22.2%)	10 (34.5%)	0.372
Palpitations, n (%)	46 (8.5%)	23 (7.4%)	23 (9.9%)	0.297
Recovery time [median (IQR)], days	84 (113.8)	80 (133.5)	84 (95.5)	0.699
Still ongoing, n (%)	25 (54.3%)	11 (47.8%)	14 (60.9%)	0.375
Concentration difficulties, n (%)	40 (6.8%)	21 (6.8%)	19 (8.2%)	0.526
Recovery time [median (IQR)], days	193 (198)	163 (245.3)	193 (122)	<0.999
Still ongoing, n (%)	29 (72.5%)	14 (66.7%)	15 (78.9%)	0.385
Sore throat, n (%)	31 (5.7%)	24 (7.7%)	7 (3%)	0.020
Recovery time [median (IQR)], days	14 (23)	14 (19)	64.5 (7)	0.594
Still ongoing, n (%)	12 (38.7%)	7 (29.2%)	5 (71.4%)	0.043
At least 1 persistent symptom, n (%)	459 (84.5%)	250 (80.4%)	209 (90.1%)	0.002
At least 1 ongoing symptom, n (%)	309 (56.9%)	154 (49.5%)	155 (66.8%)	< 0.001

DISCUSIÓN

1. Factores de riesgo de mortalidad intrahospitalaria en pacientes con COVID-19 grave.

En el momento de realización de nuestro estudio, ya habían sido indicadas de manera extensa, altas tasas de mortalidad por la COVID-19 entre pacientes de edad avanzada. (132,163–172) La gravedad de la infección de inicio también se había relacionado con un pronóstico desfavorable(173)(174) En nuestro estudio, debido al umbral de gravedad exigido para la hospitalización, todos los pacientes ingresados tenían enfermedad grave al menos, lo que explica la elevada tasa una mortalidad global, que alcanzó el 32 % muy superior a la observada en series previas de China(175,176), pero similar a la descrita en otras zonas de España(177–179) y países vecinos europeos (180,181)

El factor más relevante asociado a la mortalidad hospitalaria en nuestra serie fue la edad, sobre todo aquella por encima de 65 años. La edad media de los pacientes de nuestra serie fue de 71,2 años, superior a la de mayoría de estudios de la misma fecha, (163,164,178) dato sólo comparable al de estudios centrados en el pronóstico de pacientes de edad avanzada(164,165) siendo en éstos los porcentajes de mortalidad coincidentes con los nuestros. Muy relevante es el hecho de que sólo el 12,7% de los fallecimientos ocurrió en pacientes menores de 65 años, aumentado el riesgo de forma exponencial en décadas sucesivas, hasta ser más de 8 veces superior en pacientes mayores de 85 años.

No encontramos relación significativa de la mortalidad con el sexo masculino, algo frecuentemente referido en la literatura, aunque con resultados en ambos sentidos.(126,132,172,182). Sospechamos por tarto que el sexo masculino podría actuar como variable de confusión para otros factores de riesgo más habituales descritos entre los hombres, como las enfermedades cardiovasculares o el tabaquismo.

La mayoría de los pacientes de nuestra serie eran muy comórbidos, si bien su frecuencia, fue muy similar a la estimada a nivel poblacional por rango de edades según datos del Instituto Nacional de Estadística o INE (Encuesta de Salud INE 2017). El análisis bivariante mostró que casi todas las comorbilidades fueron significativamente más frecuentemente entre los pacientes que fallecieron, aunque sólo la EPOC mantuvo su significación en el análisis multivariante. Controlados el resto de los factores, la EPOC por sí misma, duplicó el riesgo de fallecer por COVID-19. La EPOC estuvo presente en el 22% de los pacientes ingresados en nuestro hospital por COVID-19 grave, y en el 59,8% de los pacientes que fallecieron, mientras que la prevalencia de EPOC en mayores de 45 años en España es solo del 9,1%(183) lo que sugiere

aun sin ser el objetivo de nuestro estudio, que también es un factor determinante de mala evolución.

No encontramos en el análisis bivariante la relación sugerida con otras comorbilidades como hipertensión(184), diabetes (167,171) u obesidad (185–187) (188), algo llamativo, sobre todo en el caso de la diabetes que ha sido identificada en revisiones sistemáticas como factor relacionado con mortalidad y evolución desfavorable. (189) En todo caso, nuestros resultados están en línea con los resultados del meta-análisis realizado por Figliozzi et al. (126), en el que se indica que las comorbilidades suponen un riesgo de presentar mala evolución por la COVID-19 pero no determinarían directamente el riesgo de fallecimiento.

En cualquier caso, en nuestra serie como en otras grandes series descriptivas, la mortalidad global aumentó gradualmente con el número de comorbilidades, expresadas éstas como el mayor valor del índice de comorbilidad de Charlson(129,190)

La mayoría de nuestros pacientes tenían enfermedad grave al ingreso, un amplio porcentaje presentaban insuficiencia respiratoria y casi todos tenían neumonía (91%) en muchos casos bilateral 80,6 %. Ambos factores frecuentemente relacionados con mortalidad hospitalaria e ingreso en UCIG (132,191,192) Sin embargo, tan sólo la insuficiencia respiratoria se demostró un factor pronóstico independiente de mortalidad. En contraste, la mortalidad también fue alta (29%) y no significativamente diferente entre la minoría de pacientes (8%) que no presentaron neumonía al ingreso. El bajo número de pacientes en este grupo impide analizar razones adicionales para esta inconsistencia con la literatura previa.

El delirio también se ha descrito frecuentemente como factor independiente de mortalidad en pacientes con COVID-19(193,194) y aunque en nuestra muestra se documentó una elevadísima tasa de mortalidad entre pacientes con delirio (59 %) el análisis multivariante no lo identificó como factor independiente de mortalidad, probablemente porque su presencia indica un fallo agudo en los procesos mentales y esto ocurre frecuentemente en pacientes con insuficiencia respiratoria y en pacientes mayores hospitalizados.

De entre las alteraciones analíticas indicadas en la literatura hasta entonces como determinantes de evolución desfavorable o factores de riesgo independiente de mortalidad hospitalaria.(126,132,164,165,195,196) , el análisis multivariante en nuestra muestra reveló como predictores independientes de mortalidad, el deterioro de función renal con creatinina sérica por encima de $> 1,1$ mg/dL, valores de LDH por encima 500 UI/l, bajo número de linfocitos con

recuentos inferiores a 1.000 células/mL y trombocitopenia con valores por debajo de 150.000 células/ml. Datos todos consistentes con estudios previos, (197,198) e incluso con los resultados de grandes estudios poblacionales. (199) La asociación más fuerte se evidenció con la concentración sérica de creatinina. De hecho, con cada aumento adicional de 1,0 mg/dL se elevaba el riesgo de muerte en 3,2 veces. También eran más frecuentes entre pacientes fallecidos, los niveles de PCR y de troponina I ultrasensible (hsTnI). No encontramos relación, sin embargo, con los niveles dímero D, leucocitos o ferritina.

Encontramos además una relación entre el tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta la hospitalización y el riesgo de mortalidad, encontramos que cuanto mayor era dicha latencia mayor era la tasa de mortalidad. Dicho hallazgo ya se había descrito como un factor de riesgo independiente para la mortalidad relacionada con COVID-19(170,200), aunque de nuevo con observaciones también inconsistentes(170). Es probable que un inicio abrupto de los síntomas obligue a un contacto médico más temprano y éste a un tratamiento precoz, lo cual podría mejorar el pronóstico.

Solo el 6,8 % de nuestros pacientes ingresaron en la UCI durante el período de estudio, dato que contrasta fuertemente con el 17% comunicado desde China (164) y aún más con el 30,8 % notificado desde hospitales rurales de EE. UU. (182) Nuestra tasa de ingreso en UCI también fue bastante inferior a las de otros hospitales españoles, que alcanzaron el 13% (132). Esta baja tasa de ingreso a la UCI no se explica obviamente por la gravedad de los pacientes atendidos, sino por la escasa disponibilidad de camas en nuestros hospitales de referencia durante la primera ola de la pandemia y la ausencia de convenios para la derivación efectiva de los pacientes a otras áreas sanitarias o incluso otras comunidades autónomas.

Ningún tratamiento de forma individual, incluidos fármacos antivirales e inmunomoduladores tuvo un impacto relevante en las cifras de mortalidad, según nuestro análisis multivariante, a pesar de que existía una tendencia estadística en el análisis bivariante. Este hecho se explica probablemente por la intensidad del resto de medidas de soporte y no por su efecto terapéutico.

Las limitaciones de nuestro estudio incluyen su diseño observacional y retrospectivo que nos ha impedido establecer relaciones de causa-efecto, además de las limitaciones propias de los estudios realizados en un solo centro, algo que puede limitar su aplicabilidad a otros entornos o poblaciones. El hecho además, de que los datos del estudio se generasen en un

momento de alta tensión sanitaria, hace posible que no se hayan recogido algunos datos de forma generalizada y por tanto, que relaciones previamente establecidas en la literatura pudieran no haber resultado significativas, o incluso factores con interés potencial hayan podido pasar inadvertidos.

Finalmente, el único objetivo primario analizado fue la mortalidad intrahospitalaria y, por lo tanto, no se consideró un seguimiento de los pacientes posterior al alta. Teniendo en cuenta que algunos de estos pacientes fueron trasladados a residencias durante la convalecencia de su enfermedad y dada avanzada edad y frecuentes comorbilidades, la verdadera mortalidad atribuida a la COVID-19 aguda podría ser mayor.

A pesar de estas limitaciones, nuestro estudio también tiene fortalezas notables, incluida la inclusión exhaustiva de todos los pacientes consecutivos con COVID-19 grave que ingresaron en el hospital, el uso de protocolos estandarizados para el manejo de perfiles de pacientes en nuestra institución, con independencia del médico responsable de cada caso, y las medidas tomadas para asegurar la calidad de los datos codificados.

2. Revisión de los modelos para evaluación de riesgo o reglas de predicción clínica de mortalidad intrahospitalaria por COVID-19. Evaluación de su rendimiento pronóstico y su aplicabilidad en una población diferente a la cohorte de derivación.

En esta revisión sistemática, identificamos, recuperamos y evaluamos críticamente por pares 71 estudios que desarrollaron modelos predictivos de muerte entre pacientes con COVID-19, expresados frecuentemente como nomogramas. Hasta donde conocemos, esta es la primera revisión sistemática y evaluación comparativa sobre el rendimiento pronóstico de las reglas de predicción clínica existentes concebidas para evaluar el riesgo de mortalidad intrahospitalaria por COVID-19 grave.

Todos los modelos evaluados fueron desarrollados durante la primera ola de la pandemia e informaban de una capacidad predictiva entre muy buena y sobresaliente en las cohortes derivación y validación interna. La mayoría de ellos fueron desarrollados en China.

Las herramientas evaluadas, incluían; nomogramas simples basados en valores analíticos; nomogramas que incluían síntomas, valores analíticos y pruebas de imagen; y modelos más complejos de predicción diagnóstica que incorporaron síntomas, resultados de pruebas complementarias y comorbilidades.

Los factores de predicción incluidos en los diferentes nomogramas variaron ampliamente entre los estudios, aunque muchos se han asociado repetidamente en la literatura con un mal pronóstico por COVID-19.

Entre los factores demográficos y comorbilidades, la edad avanzada, la EPOC, las enfermedades cardíacas, la hipertensión, la insuficiencia renal crónica y la diabetes fueron utilizados en al menos cinco nomogramas y se han relacionado también con la progresión a enfermedad grave (189). Por el contrario, el sexo masculino, los antecedentes de tabaquismo y la obesidad se incluyeron excepcionalmente en los nomogramas, a pesar de ser igualmente identificados como factores de riesgo en estudios previos. (201–203)

Las insuficiencia o lesión orgánica pulmonar referida como neumonía o insuficiencia respiratoria, así como marcadores de lesión cardíaca, hepática y renal se incluyeron repetidamente en los nomogramas y se han relacionado con un mal pronóstico en investigación independiente(204,205) (206). Distintas combinaciones de marcadores inflamatorios como la proteína C reactiva, el dímero D, así como alteraciones analíticas, como linfopenia, trombocitopenia y LDH elevadas, reportados frecuentemente por la literatura como determinantes de riesgo en la COVID 19, también han sido utilizados en modelos desarrollados en distintos países.

Los métodos para desarrollar los diferentes modelos pronósticos disponibles variaron mucho en términos de técnica de modelado, metodología y rigor en su derivación. Sólo en 15 de los 71 estudios determinamos que existía un riesgo de sesgo bajo tanto en su desarrollo como en su aplicabilidad, mientras que hasta 25 estudios tenían un alto riesgo de sesgo, lo cual sugiere que su capacidad pronóstica podría ser inferior a la indicada.

La capacidad discriminativa o rendimiento pronóstico de la mayoría de las herramientas se había evaluado previamente tan sólo dentro del conjunto de datos del estudio con una validación interna realizada en un subconjunto de las cohortes originales, reproduciendo así la AUROC proporcionada por el subconjunto de derivación. Es un hecho probado que el hacer una validación interna sobre la misma cohorte utilizada para la derivación generalmente sobrestima el rendimiento de las reglas de predicción clínica.(207) Del mismo modo, el uso de conjuntos de datos relativamente pequeños, como los utilizados para derivar la mayoría de los nomogramas disponibles, para la validación interna por técnicas de re-muestreo (*bootstraps*), podrían no ser suficientes o indicativos del rendimiento de un modelo en pacientes futuros, a pesar de demostrar la estabilidad y calidad del modelo seleccionado dentro de la misma cohorte.(208)

A pesar de ello, sólo 11 de los modelos desarrollados se habían validado de forma externa, siendo la cohorte de validación en casi todas, pacientes de la misma ciudad o de ciudades vecinas, por lo que es probable que tengan características similares, mostrando así resultados superpuestos.

Hasta ahora, un solo nomograma había evaluado su capacidad predictiva de mortalidad relacionada con la COVID-19 en una serie y ciudad diferente, aunque del mismo país. (209) El rendimiento predictivo de este nomograma desarrollado en México, se redujo notablemente cuando se aplicó a la cohorte externa (210), con una disminución de la AUROC de 0,823 a 0,690. Una regla de predicción aún no publicada derivada de pacientes en Wuhan, China, proporcionó un índice de concordancia para la muerte de 0,91 que disminuyó a 0,74 cuando fue validado de forma externa en pacientes ingresados en un hospital de Londres (Reino Unido) (211). Esta investigación, según los que conocemos, la primera de las reglas de predicción clínica sobre mortalidad intrahospitalaria causada por COVID-19 que ha sido sometida a una revisión externa totalmente válida y proporciona más evidencia sobre la limitada precisión de estas reglas cuando se aplican a poblaciones o momentos diferentes a los de la cohorte de derivación. El estudio de Rahman et al.(212) representa un segundo intento de validación externa, con buenos resultados en la cohorte de validación, sin embargo, afectados por un alto riesgo de sesgo.

Nuestra cohorte recogió datos, sobre todo analíticos, usados habitualmente en la práctica clínica diaria, algo por otro lado necesario para que un modelo predictivo sea práctico y accesible en distintos lugares. Sin embargo, sólo 25 de los 71 modelos encontrados se habían desarrollado con variables que estaban recogidas para nuestra cohorte de pacientes, con frecuencia porque las variables empleadas en su desarrollo no son de uso habitual, como el NT-ProBNP (213), el índice RADS de la radiología(138) o el amiloide A(214) y en otras ocasiones, porque no se indicaba la fórmula para la obtención del *score* y tampoco era posible inferirla a partir de un análisis de la metodología del estudio. Todos los modelos que pudieron ser validados en nuestra cohorte proporcionaron una capacidad predictiva muy inferior con respecto a la cohorte de derivación, con valores de la AUROC entre 0,654 y 0,806, esto es, capacidad predictiva pobre a aceptable. Tanto la sensibilidad como la especificidad de los puntos de corte indicados para la cohorte de derivación variaron ampliamente para nuestra cohorte, entre un 15,5 y 100 % para la sensibilidad y de un 1,3% a un 98,5% en la especificidad. Sólo 3 modelos con bajo riesgo de sesgo, mantuvieron una capacidad predictiva en nuestra cohorte de validación superior al 0,75, son los estudios de Ma. X *et al.*(215), Torres Macho J.

et al (216) y Ebell MH. *et al*(217) Por lo tanto, se puede concluir que los nomogramas desarrollados para predecir la mortalidad por COVID-19 deberían aplicarse a los mismos entornos clínicos y asistenciales donde fueron derivados.

Las principales fortalezas de este estudio incluyen su búsqueda sistemática en las diferentes bases de datos que indexan la totalidad de los principales resultados de la investigación sobre el COVID-19 actualizada además en dos ocasiones previo a su publicación; así como la valoración crítica de los métodos y el riesgo de sesgos de los estudios recuperados. Además, se han analizado en detalle los diferentes nomogramas y fórmulas, siempre que fueran accesibles, para permitir la estimación de riesgo de mortalidad para cualquier población mediante el uso de cada uno de ellos. Por último, la capacidad predictiva de los nomogramas basados en datos demográficos, clínicos, y los parámetros analíticos disponibles en la práctica clínica habitual se validaron en una misma serie externa de pacientes con COVID-19 ingresados en nuestro hospital.

Las debilidades de este estudio radican principalmente de la heterogeneidad de los documentos utilizados como fuente, que derivan de diferentes poblaciones radicalmente distintas, con gravedad variable de la enfermedad y atendidos en entornos de atención médica no necesariamente comparables. Además, como varios nomogramas incluían variables que no se utilizan habitualmente en la práctica clínica, no pudimos proporcionar una validación externa exhaustiva. Tampoco incluimos en el análisis aquellos estudios sólo disponibles como *pre-prints*, al tratarse de literatura no evaluada por revisores externos y, por tanto, no formalmente considerada como verdadero cuerpo de conocimiento científico. Por último, ningún modelo de predicción fue derivado o validado en pacientes con COVID-19 durante la segunda y sucesivas olas de la pandemia, por lo que su utilidad en el momento actual no ha sido evaluada

3. Evaluación del pronóstico clínico y funcional a largo plazo de pacientes recuperados de COVID-19.

Nuestro estudio supuso en el momento de su publicación la evaluación a más largo plazo disponible de las consecuencias a largo plazo de la COVID-19 sobre la salud en adultos recuperados.

El perfil de los pacientes de nuestra serie era el de pacientes gravemente enfermos como indica la alta tasa de ingreso (58,1%) y la prevalencia de neumonía (74,4 %). La mortalidad global incluidos tanto el periodo de hospitalización como el posterior al alta, fue del 29,1 % (223 de 766 pacientes atendidos) Como ya se ha mencionado previamente en esta discusión,

esta tasa de mortalidad es elevadísima en comparación con series de otros países(175,176)y se explica en gran parte, por las recomendaciones del Ministerio de Sanidad que por entonces instaba a la población a consultar sólo en el caso de presentar disnea o sensación de gravedad y, por tanto, a permanecer en casa sin buscar asistencia aun presentando síntomas. Ello hizo que el porcentaje de pacientes graves sobre el global de atendidos en nuestro hospital fuese muy elevado.

Al comparar los dos grupos y como era de esperar en línea con los resultados de anteriores publicaciones, (218–220)evidenciamos que los pacientes hospitalizados tenían un número mayor de comorbilidades y eran mayores que aquellos remitidos a domicilio desde el Servicio de Urgencias tras su valoración inicial. Prácticamente todas las comorbilidades se presentaban con más frecuencia en ese grupo con una prevalencia superior a la referida en otros estudios (221) y mayor que la esperada en la población general según datos del INE. Este porcentaje triplicaba, por ejemplo, el de hipertensos y diabéticos en la población general, aunque era sólo ligeramente superior en el caso de hiperlipemia y sobrepeso-obesidad.(222,223) Un dato llamativo fue el elevado porcentaje de pacientes con hipotiroidismo y síndrome depresivo entre los pacientes hospitalizados, algo no indicado generalmente en la literatura, aun con alguna mención,(224) como determinante pronóstico.

Un 7,5 % (44/577) de los supervivientes a la fase aguda de la enfermedad fallecieron en el año posterior al alta, porcentaje mucho más elevado que el 1,5 % referido en el seguimiento de 6 meses hecho por Huang et al en Wuhan, China(221) e incluso fue superior el porcentaje de fallecidos entre los pacientes con manejo ambulatorio (3,1 %) (10/321) y por tanto entre aquellos que no habían tenido grave afectación durante la fase aguda. En nuestra serie, la causa de muerte estuvo claramente o muy posiblemente relacionada con complicaciones de base trombótica derivadas de la COVID-19, hasta en un 45% de los fallecidos, algo bien descrito en la literatura como mecanismo causal de complicaciones durante la fase aguda de la enfermedad(225). Estos datos que entran en conflicto lo referido en mencionado estudio de Huang *et al* donde se indicaba como causales del fallecimiento exacerbaciones de patología existente pulmonar cardiaca o renal.

Más allá de la mortalidad, cobran especial importancia los reingresos causados por complicaciones potencialmente relacionadas con la COVID-19, sobre todo aquellas con etiología tromboembólica. Éstas ocurrieron en un 3,9 % de los pacientes durante el periodo de seguimiento de nuestro estudio. Salisbury *et al*, ya había descrito en un seguimiento a 90 días, un 5,9 % de los pacientes presentaron eventos tromboembólicos a pesar de una tromboprofilaxis

estándar.(226) Moldin *et al.* en un estudio poblacional describió un incremento de 5 y 10 veces en la incidencia de infarto de miocardio e Ictus en pacientes recuperados de COVID-19 con respecto a la población general.(227) Muy relevante en este sentido son los datos del recientes estudio de Xie, Y *et al*(228) que evalúa los eventos cardiovasculares de todo tipo en más de 150.000 pacientes en el año posterior a haber padecido COVID-19, comparado con cohortes contemporáneas e históricas. Encuentra una *Hazard ratio* (HR) de 1,53 con una carga de 5,48 casos por 1.000 personas para accidente cerebrovascular agudo (ACVA) y un HR de 1,66 con una carga de 7,28 eventos cada 1.000 para eventos cardiacos isquémicos. Un incremento de riesgo prominente incluso en pacientes sin factores de riesgo cardiovascular. La carga en nuestra población fue cercana al doble de la expresada en este último estudio, con 12,8 y 13,7 eventos por cada 1.000 pacientes respectivamente.

También relevantes fueron las complicaciones con base inflamatoria, especialmente la artritis inflamatoria con un 2,4 %, pero también el derrame pleural o miocarditis con un 0,7% y 0,35 % de incidencia acumulada en el periodo. Se ha identificado la persistencia de marcadores inflamatorios elevados largo tiempo después de padecer COVID-19 incluso entre pacientes con afectación inicial no grave o asintomáticos.(229)

La aparición tardía de artritis como manifestación de la COVID-19 aguda ha sido descrita por López-González *et al*(230), quienes describen un 1,9 % de casos, todas microcristalinas. También se ha propuesto al SARS-Cov-2 como factor desencadenante de artritis reactiva.(231) Sin embargo, salvo en casos aislados,(232) la ocurrencia de artritis tras la recuperación de la fase aguda, no se había descrito previamente,.

El desarrollo de derrame pleural no relacionado con tromboembolismo, insuficiencia cardiaca o neumonía, sino directamente relacionado con la infección por SARS-Cov-2, se puede sustentar en los hallazgos de Malik *et al.* que detectan ARN de SARS-Cov2 por PCR en líquido pleural. (233)

Es conocida la implicación miocárdica de la COVID-19 aguda, con hasta un 20 % de pacientes hospitalizados con afectación del músculo cardiaco, medida por elevación de Troponinas en mayor o menor medida; también se había descrito el frecuente hallazgo de infarto de miocardio en un 4,7 % o miocarditis en un 4,2% de las en autopsias de fallecidos por COVID-19.(234) Recientemente se ha evidenciado mediante imágenes de RM, cambios inflamatorios identificados como edema difuso miocárdico, en sujetos con enfermedad original leve-moderada y que tenían síntomas persistentes un año tras la infección aguda.(235) Este dato aporta evidencia sobre la persistencia de la inflamación como mecanismo patogénico.

Un dato muy significativo es el hecho que no hallásemos diferencias significativas en la frecuencia de complicaciones dependiendo del grado de severidad de la enfermedad de origen, salvo en el caso de la insuficiencia renal aguda, dato confirmado al menos en lo referente a la patología cardiovascular, en los estudios poblacionales ya descritos.(227,228)

Hubo 4 pacientes en nuestra cohorte (0,7 %) que presentaron fracaso renal en el seguimiento, todos habían requerido ingreso. Como ya se ha descrito, el fracaso renal se ha establecido como factor independiente relacionado con mortalidad intrahospitalaria, aunque su evolución en el tiempo no está bien definida. Tan sólo se ha identificado una reducción persistente del filtrado glomerular entre pacientes que presentaron fracaso renal agudo durante la hospitalización por COVID-19(236) lo que podría indicar un daño parenquimatoso renal persistente.

Nuestro estudio también evaluó el desarrollo de nuevas patologías o empeoramiento de comorbilidades previas en pacientes recuperados de la fase aguda de la COVID-19. Como hallazgos más relevantes, un 2% de los pacientes desarrolló hipertensión arterial durante el año del estudio, algo explicable por la interferencia que el SARS-Cov-2 tiene sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). La ACE2 es el eje central de contra-regulación del SRAA y tiene, por tanto, un papel crítico en el control de la presión arterial y el equilibrio electrolítico. La degradación de su receptor celular, el ACE2r, inducida por el SARS-CoV-2, diluye su efecto lo que ocasiona un aumento de reabsorción de sodio y agua y por ende un aumento en la presión arterial. (237,238) Un 2,7 % de los pacientes desarrolló insuficiencia cardiaca derecha no relacionada con hipertensión o insuficiencia cardiaca izquierda previa, incluso pacientes que no tenían factores de riesgo para ello. Hay datos que indican un deterioro de la función ventricular derecha relacionada con el SARS-Cov-2. La medición de la deformación longitudinal del ventrículo derecho (*right ventricular longitudinal strain* o RVLS) es la herramienta con mayor sensibilidad para la detección precoz de insuficiencia ventricular derecha, y su disminución implica disfunción (239) Nuzzi *et al*(240) describieron un deterioro de la RVLS en el 42 % de pacientes sin hipertensión pulmonar recuperados de COVID-19, Este hallazgo podrían indicar un deterioro de la función ventricular derecha sin expresión clínica inicial, como mecanismo patogénico para el posterior desarrollo de insuficiencia cardiaca derecha clínica. El desarrollo de hipertensión pulmonar también podría explicar los nuevos casos de insuficiencia cardiaca. No obstante, la hipertensión pulmonar se ha descrito frecuentemente en pacientes con COVID-19 grave admitidos en una UCI.(241) Pero es más, Tudoran *et al*, evidenciaron hipertensión pulmonar en el 7,69 % de pacientes examinados 2

meses después de la hospitalización por neumonía no grave y sin factores de riesgo cardiovascular previos.(242)

Hubo un 1,8 % (10 casos) de pacientes que desarrollaron EPOC en el periodo de seguimiento, determinado por datos espirométricos y sin presentar factores de riesgo para ello. Por su parte, un 60,7 % de los pacientes con EPOC previamente conocida requirieron intensificación del tratamiento. Ya tras las epidemias del SARS-Cov y MERS se había descrito un deterioro funcional respiratorio 12 meses tras la infección aguda, entre los pacientes recuperados, evidenciando que un 32,4 % de los pacientes mostraban una disminución del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1) y un 29,8 % de la capacidad vital forzada (FVC). (243) Recientemente Faverio *et al.*(244) encontraron datos muy similares a los nuestros, también un año tras la infección aguda: En su estudio un 3,8 % del total presentaron EPOC *de novo*, según criterios espirométricos. Este porcentaje sería de un 2 % de pacientes, si se excluyen aquellos con antecedentes de tabaquismo o con antecedentes de ASMA. En un 15 % de los pacientes de nuestro estudio que presentaban disnea persistente se encontró fibrosis pulmonar por TC de alta resolución (TACAR) en mayor o menor grado. Celli *et al.*(245) describen datos de fibrosis pulmonar por TACAR hasta en un 50 % de pacientes seguidos una media 41 días tras el alta hospitalaria. En el estudio de Faverio *et al.* aproximadamente un 38 % de los pacientes tenían reducción significativa de la difusión de monóxido de carbono (DLCO) un año después del alta, hallazgo presente en pacientes con fibrosis pulmonar.

Finalmente hubo un 1,3 % de nuevos diagnósticos de diabetes mellitus en el año de seguimiento, además de que el 10 % de los pacientes diabéticos experimentaron un empeoramiento en el control de su patología. Estos hallazgos se han relacionado la apoptosis de las células de Langerhans mediada por linfocitos B y desencadenada tras la unión del SARS-Cov-2 a los ACE2r en dichas células, como mecanismo acelerador para el desarrollo de DM. (246)

En lo referente a la sintomatología persistente, una mayoría de pacientes de nuestra serie (56,9 %) cumplirían criterios de síndrome de COVID-19 persistente un año después de la fase aguda, según la definición vigente para éste en el momento de realización del estudio. Esta definición lo definía como, la persistencia más allá de dos semanas tras la resolución de la fase aguda de al menos, un síntoma limitante, trastorno espirométrico o alteración radiológica significativa (247) Es más, un 84 % de nuestros pacientes habrían cumplido con estos criterios en algún momento en el año de estudio. En la literatura previa, la frecuencia, entidad y gravedad

del síndrome de COVID-19 persistente ha variado ampliamente, dependiendo del momento en el que los pacientes fueron evaluados. Tenforde *et al.* describen un 94 % de pacientes ambulatorio con síntomas persistentes a las 3 semanas del diagnóstico, indicando el cansancio (71%), tos (61%) y el dolor de cabeza (61%) como los síntomas más frecuentes (141). Por su parte Halpin *et al.*, 4-8, describen la persistencia de cansancio, disnea y problemas psicológicos en el 72, 65 y 47 % de los pacientes, respectivamente, 4 a 8 semanas después del alta hospitalaria.(248) Moreno-Pérez *et al.* estudiaron pacientes ambulatorios y hospitalizados, entre 10 y 14 semanas tras el alta o resolución de los síntomas agudos,(247) encontrando que el 50 % aún presentaba síntomas, siendo de nuevo el cansancio, la disnea, la cefalea y en este caso, quejas mnésicas, las más frecuentes. Por último Huang *et al.*(221) en el estudio con el seguimiento más largo hasta el momento de su publicación ,(6 meses) describieron que un 75 % de los pacientes aún tenía síntomas persistentes, siendo el cansancio o debilidad muscular, los trastornos de sueño y los problemas psicológicos los predominantes. Estos datos van en la línea con nuestros hallazgos, con un 56,9 % de pacientes con síntomas persistentes un año después de la fase aguda, que eran significativamente más frecuentes en los pacientes hospitalizados (66,8%), con respecto a aquellos de manejo ambulatorio. (49,5%). Las quejas neuropsicológicas fueron las más frecuentemente referidas como persistentes un año tras la fase aguda, incluyendo quejas mnésicas (83 %), problemas de concentración (72,5%), cambios de humor (72,1%), insomnio (57%). Todos estos síntomas, además del cansancio (54%), las mialgias-debilidad muscular (54%) y cefalea (50,5 %) predominaron sobre la disnea subjetiva de disnea (46,5%).

Es difícil establecer la causa, aunque el deterioro multiorgánico tras la COVID-19 aguda se ha propuesto como causante de la persistencia de los síntomas,(249) además de bajos grados de inflamación persistente como se ha puesto de manifiesto usando imágenes RM cardíaca(235) y RM cerebral(250), hallazgos que proporcionan evidencia de que el síndrome post-COVID 19 representa una síndrome multi-sistémico más que una simple entidad clínica. Si estos cambios tienen realmente expresión sintomática y el grado de correlación de esta, es algo que aún no ha sido probado y que deberá ser objeto de estudio en el futuro.

Entre los pacientes mayores de 65 años, evidenciamos una substancial pérdida de autonomía tanto en actividades básicas como instrumentales. Entre los pacientes con deterioro cognitivo previo, un 50 % experimentó empeoramiento del mismo en la evolución tras la infección aguda, datos similares a los encontrados en otros estudios en la literatura médica.(251) Una investigación reciente(252) evalúa la magnitud del deterioro funcional y cognitivo en pacientes

mayores de 60 años a 6 meses tras el alta hospitalaria, los autores encuentran un 35 % de pacientes con reducción de autonomía en las actividades básicas de la vida diaria (ABVD), un 33 % presentó reducción de su movilidad y un 43 % deterioro cognitivo con respecto a su estado basal. Se ha propuesto la disrupción en la barrera hematoencefálica, causada por la inflamación con paso de citoquinas al sistema nervioso central (253) y la consecuente “neuroinflamación” por el estrés oxidativo y la activación de microglía como el sustrato patológico del deterioro experimentado por los pacientes mayores. Aunque no debe pasar desapercibido el intenso estrés, la soledad y el aislamiento social experimentado por los mayores como claros adyuvantes, especialmente en pacientes con demencia previa. (254)

Algunas de las debilidades de nuestro estudio son que los datos son referidos a pacientes de un único centro, además con una edad media elevada, quizás no comparable a otras áreas. Además de la consulta detallada de los registros electrónicos de atención primaria y hospitalaria, el estado clínico se evaluó mediante entrevista telefónica, que a pesar de ser bien estructurada y realizada por médicos especialistas en Medicina Interna y con experiencia en el manejo de la enfermedad, está sujeta a cierto grado de subjetividad. Por último, el hecho de no haber utilizado cuestionarios sobre calidad de vida como el PCSF, impide comparar nuestros resultados con los de otros estudios que si lo hicieron.

A pesar de ello, nuestro estudio también cuenta con algunas fortalezas, como el hecho de haber incluido de forma exhaustiva a todos los pacientes atendidos en nuestro hospital durante la primera ola de la pandemia,, con datos de seguimiento disponibles para la mayoría, y el hecho de haber realizado una evaluación integral por parte de médicos especialistas en Medicina Interna, utilizando escalas validadas sobre el estado clínico subjetivo, la nueva aparición de patologías o el empeoramiento de patologías previa, las causas de muerte y el estado funcional y cognitivo en el caso de pacientes mayores.

RESUMEN

Desde el inicio de la pandemia, la identificación de los factores que determinan la evolución de los pacientes infectados con el fin de establecer el pronóstico individual al inicio de la enfermedad y poder diseñar criterios de priorización y de asignación de recursos ha sido motivo de especial interés. Se han identificado múltiples factores como predictores de mal pronóstico o mortalidad intrahospitalaria, si bien la literatura médica ha proporcionado datos muy heterogéneos. Sin embargo, la edad, el número de comorbilidades, la gravedad de la COVID-19 o la presencia de inmunodepresión o enfermedad oncológica han sido repetidamente descritos, así como algunas comorbilidades de forma individual, como la EPOC, y algunos determinantes analíticos como la elevación de creatinina, de marcadores de lesión miocárdica, linfopenia, trombocitopenia y elevación de LDH o ferritina entre otros. La mayoría de estos estudios, sin embargo, se han realizado bien en China, donde la sociedad y el sistema sanitario presentan idiosincrasias muy distintas a las europeas o bien, en áreas metropolitanas, con características también diferentes y supuestamente no superponibles a las áreas rurales como la nuestra.

Nuestra investigación incluyó de forma retrospectiva a todos los pacientes ingresados con diagnóstico confirmado de infección por SARS-Cov-2 entre el 26 de febrero y el 31 de mayo de 2020 en el Hospital General de Tomelloso (un hospital comunitario de 160 camas situado en un área rural del centro de España). Analizamos los datos demográficos, clínicos, radiológicos, analíticos, sobre el tratamiento y la evolución recogidos en una base de datos confeccionada con ese fin. En total 444 pacientes fueron incluidos (56,5% varones) con una edad media de 71,2 +/-14,6 años (rango entre 22-98 años), un 69,8 % de los cuales tenían más de 65 años. Presentaban frecuentemente comorbilidad, con al menos una enfermedad asociada previa en el 92,3 % (401 de 444) y una media de 1,9 comorbilidades por paciente, siendo las más frecuentes, hipertensión arterial (68,2%), diabetes (32,2%) y enfermedad pulmonar crónica, EPOC/asma bronquial (27,7%). La inmensa mayoría (413 de 444) tenían neumonía al ingreso. Sólo 35 (7,8%) recibieron ventilación mecánica no invasiva y 25 (5,63%) fueron intubados y remitidos a una UCI, un 72 % de éstos (18) fallecerían. La mortalidad global fue del 32%.

En un análisis por regresión logística, el factor más relevante implicado en la mortalidad fue la edad, con un efecto además acumulativo por cada década por encima de 65 años *Odds ratio* (OR) 3,04 entre 65 y 74 años; OR 4,22 entre 75-84 años y OR 8,16 en mayores de 85 años), pero también presentar insuficiencia respiratoria (OR 2,31) y EPOC (OR 2,01). Y como determinantes analíticos, el aumento de niveles de creatinina (cada mg/dL de aumento,

multiplicó por 3 el riesgo de fallecimiento; OR 3,12), niveles aumentados de LDH (> 500 U/L OR 4,61), trombocitopenia (< 150.000 cels $\times 10^9/L$, OR 2,84) y linfopenia (< 1.000 cels/ μL , OR 1,75). Nuestros resultados reproducen los factores más frecuentemente identificados en la literatura en áreas urbanas. Sin embargo y de forma notable, sufrir otras comorbilidades distintas a la EPOC, vivir en residencias de ancianos, tener inmunosupresión u enfermedad oncológica no estuvo relacionado en nuestra población con el pronóstico vital de pacientes hospitalizados.

Con el fin de estratificar y estandarizar el cálculo del riesgo de mortalidad de los pacientes afectos por COVID-19, se elaboraron multitud de RPC con distintas combinaciones de los factores predictores identificados. Con frecuencia estas RPC se han incorporado a la práctica clínica en nuestro medio, sin que su capacidad predictiva en nuestra población haya sido convenientemente evaluada. La validación externa de una RPC es esencial antes de implementarla en una población diferente de la que ha sido derivada.

En nuestro estudio realizamos una revisión sistemática de la literatura sobre RPC o nomogramas sobre mortalidad intrahospitalaria, en las bases bibliográficas MEDLINE, EMBASE, Scopus y Web of Science (WOS) a fecha de 25 de agosto de 2021 y posteriormente repetida con fecha de 20 de abril de 2022. En todas las RPC se utilizó la AUROC o el índice C de concordancia para establecer su capacidad discriminativa. Se evaluó el riesgo de sesgo y la aplicabilidad de los estudios incluidos con la herramienta PROBAST y aquellas de las que se disponía de valores para las variables utilizadas en su elaboración fueron validadas de forma externa en nuestra cohorte de pacientes, la misma del anterior estudio. Un total de 71 RPC o monogramas desarrollados para la predicción de mortalidad hospitalaria fueron identificadas, la mayoría elaborados en China (40), Estados Unidos (8), Italia (6) y España (5), con datos recogidos entre el 1 de enero y el 20 de mayo de 2020 en su mayor parte a partir de registros de personas hospitalizadas (57), y en menor medida de bases de población general (6) y bases de sistemas sanitarios (3). Todos los estudios tenían un diseño retrospectivo, 21 eran multicéntricos. La mayoría de las cohortes de derivación eran inferiores a 500 pacientes y tan sólo cuatro se hicieron con cohortes muy grandes (>10.000 individuos). Sólo 12 estudios realizaron validación externa de su regla de predicción en pacientes de otra institución, casi todas en la misma ciudad o país, en todas ellas la AUROC fue similar a la cohorte de derivación, siempre superior a 0,85. Tan sólo una se hizo sobre pacientes de otro país (China-Bangladesh) manteniendo un valor de AUROC similar. Una mayoría de estudios (48) fueron clasificados

como de elevado riesgo o riesgo incierto de sesgo en uno o varios de los dominios evaluados, incluido aquel con validación externa internacional. En 32 estudios fue posible extraer la fórmula para el cálculo del riesgo, 25 de los cuales pudieron ser sometidos a validación externa en nuestra cohorte. En todos, la capacidad discriminativa pasó a ser pobre o aceptable con valores de AUROC entre 0,654 y 0,854. Ninguno pudo ser considerado bueno o excelente. Demostramos así la limitación de estas reglas a la hora de predecir el pronóstico de pacientes de poblaciones diferentes de las que derivan.

Con el paso del tiempo, ha cobrado especial importancia, evaluar las consecuencias de la COVID-19 a largo plazo, ya que éstas, tienen un gran impacto social y laboral. Antes de realizar el nuestro, eran pocos los estudios que evaluaban el pronóstico y todos ellos lo habían hecho a corto o medio plazo y no de forma integral.

El objetivo de nuestro tercer estudio fue evaluar las consecuencias clínicas y la mortalidad de pacientes un año tras la infección aguda. Para ello, todos los adultos atendidos en nuestro hospital entre el 1 de marzo y el 1 de junio de 2020 y que sobrevivieron a la infección aguda (n 587), tanto si fueron hospitalizados (266) como si fueron dados de alta desde urgencias (321) fueron incluidos para análisis. Se registraron de forma retrospectiva, datos de su historia clínica electrónica y en todos los casos se realizó una entrevista estructurada que incluía pruebas de uso generalizado en la práctica clínica, así como a una evaluación funcional y cognitiva en caso de sujetos mayores de 65 años. Las entrevistas fueron realizadas por médicos de Medicina Interna de nuestro centro. Los pacientes hospitalizados eran mayores (edad media \pm SD; 71.5 ± 14.3 y 56.2 ± 17.8 años, $p < 0.001$) y presentaban más comorbilidad que los ambulatorios. La mortalidad global en el año de seguimiento fue 7,7 % (44 pacientes), significativamente superior entre los hospitalizados (12,8% vs 3,1%). Un 45 % de las muertes estuvieron clara o probablemente causadas por complicaciones relacionadas con la COVID-19. Entre los supervivientes hubo 21 eventos tromboembólicos (4,1%), 8 IAM (1,5%), 7 ACVA (1,3%), 2,7 % nuevos diagnósticos de ICC, 2,4 % de artritis, 2,2% de HTA 1,8 % de EPOC, un 1,3 % de nuevos diagnósticos de diabetes, un 0,7% de ERC o de derrame pleural y un 0,4 % de miocarditis. En un porcentaje no desdeñable de pacientes (15%) con disnea persistente se evidenciaron datos de fibrosis como posible causante. Además, hubo un substancial empeoramiento en el control de patologías previas, sirva como ejemplo que un 60,9% de pacientes con EPOC requirieron intensificar su tratamiento y que un 39,3% requirió inicio de oxigenoterapia domiciliaria. En cuanto a la sintomatología post aguda persistente, un 84,5 %

cumplió criterios de síndrome de COVID 19 persistente o *long-COVID* durante el año de seguimiento, mientras que un 56,9 % aún presentaba síntomas relacionados, predominando los síntomas neuropsicológicos: quejas mnésicas (84 %), problemas de concentración (72,5%), cambios de humor(72,1%), insomnio (57%), cansancio (54%), las mialgias-debilidad muscular (54%) y cefalea (50,5 %), todos ellos más frecuentes que la sensación de disnea (46,5%). El 8,3 % de los pacientes mayores de 65 años, 22 pacientes, desarrollaron limitación funcional significativa para las ABVD, 21 más en destrezas instrumentales, de todos ellos 14, desarrollaron también deterioro cognitivo. Entre pacientes con diagnóstico previo de deterioro cognitivo, un 54% (42% pacientes con enfermedad de Alzheimer y 61 % entre los pacientes con otro tipo de demencia) sufrieron un deterioro significativo durante el seguimiento. Todos estos datos aportan pruebas sobre la intensa y prolongada afectación multiorgánica de esta patología.

CONCLUSIONES

- 1- Hemos aportado datos adicionales sobre la elevada mortalidad intrahospitalaria causada por la COVID-19 durante la primera ola de la pandemia, especialmente entre mayores de 65 años. Además de confirmar que el riesgo de muerte aumenta muy significativamente con cada década. La mortalidad registrada fue superior en nuestra área en comparación con entornos cercanos metropolitanos muy probablemente por una edad media superior entre nuestros pacientes y por la gravedad de la afectación inicial.
- 2- Evidenciamos además que el resto de los factores encontrados como relacionados de forma individual con la mortalidad hospitalaria en nuestro centro, formaban parte del grupo de factores que más frecuentemente se habían relacionado en la literatura procedente de áreas metropolitanas y hospitales universitarios. Por tanto, su contribución al riesgo de mortalidad es idéntica al menos dentro en poblaciones similares. De forma notable no pudimos confirmar la asociación entre enfermedad oncológica previa e inmunosupresión con el riesgo de mortalidad hospitalaria, grupos ambos que se han considerado de riesgo elevado de mortalidad en la literatura.
- 3- Como ya se sugería en alguna publicación previa y como después se ha confirmado, la mayoría de las comorbilidades, salvo quizás la EPOC, no determinan riesgo de mortalidad de forma individual, pero sí la suma de éstas. Sí se han relacionado de forma individual con el riesgo de presentar enfermedad grave, algo que no era objetivo de nuestro estudio ni posible de evaluar con nuestra cohorte.
- 4- Hemos aportado pruebas de que las reglas de predicción clínica utilizadas para predecir mortalidad intrahospitalaria por COVID-19 están, en general, sujetas a un elevado riesgo de sesgo. Además, la capacidad discriminativa de una gran mayoría de ellas se ha evaluado tan sólo en un grupo muy similar de pacientes con respecto a la cohorte de derivación, hechos ambos, que reducen teóricamente su aplicabilidad.
- 5- Hemos demostrado, además, que todas las RPC que pudieron ser validadas de manera externa en nuestra cohorte sufren, en la práctica, una reducción significativa en su capacidad discriminativa o predictora del riesgo de mortalidad cuando son aplicadas en medios y pacientes distintos de los que derivaron.
- 6- Los factores demográficos, clínicos y analíticos determinantes del riesgo de mortalidad son influenciados y modulados por muchos otros factores inherentes a un determinado entorno clínico, los cuales no son fácilmente controlables o reproducibles. Una vez

- 7- identificados estos factores, la mejor RPC sea probablemente, aquella elaborada en cada entorno clínico particular.
- 8- Nuestros resultados apoyan la teoría de que la COVID-19 no es una enfermedad aguda sino un síndrome clínico con una afectación multiorgánica, con implicación pronóstica a largo plazo. Aportamos pruebas de la enorme repercusión a nivel clínico, del elevado porcentaje de complicaciones asociadas a la COVID-19; así como del inicio de nuevas comorbilidades y empeoramiento de las previas, del deterioro físico y cognitivo que causa en pacientes mayores y de la elevada mortalidad relacionada con la COVID 19 en el año posterior a la enfermedad aguda
- 9- El denominado síndrome *long-COVID* o COVID 19 persistente, tiene una elevada prevalencia no relacionada necesariamente con la intensidad de la fase aguda de la enfermedad. Nuestros resultados indican que existe una tendencia hacia la resolución de los síntomas con base orgánica, como disnea, astenia, fiebre y tos en el medio plazo, y un predominio de síntomas neuropsicológicos, sobre todo quejas mnésicas, de concentración y cambios de humor, que se definen como los más persistentes a largo plazo.
- 10- Con el doble objetivo de la prevención y de mitigar la repercusión individual, social, laboral y económica de la pandemia, se hace necesario implementar programas de educación para el reconocimiento de síntomas y posibles complicaciones relacionadas, así como programas de seguimiento clínico con implicación multidisciplinar y de apoyo psicológico a largo plazo.

BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA

1. Current ICTV Taxonomy Release | ICTV [Internet]. [citado 20 de noviembre de 2022]. Disponible en: <https://ictv.global/taxonomy>
2. Documento_MICROBIOLOGIA.pdf [Internet]. [citado 20 de noviembre de 2022]. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/Documento_MICROBIOLOGIA.pdf
3. Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol.* 2019;17(3):181-92.
4. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature.* 12 de marzo de 2020;579(7798):270-3.
5. Wu YC, Chen CS, Chan YJ. The outbreak of COVID-19: An overview. *Journal of the Chinese Medical Association.* marzo de 2020;83(3):217-20.
6. Shereen MA, Khan S, Kazmi A, Bashir N, Siddique R. COVID-19 infection: Origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses. *J Adv Res.* julio de 2020;24:91-8.
7. Lin Y, Hu Z, Alias H, Wong LP. Quarantine for the coronavirus disease (COVID-19) in Wuhan city: Support, understanding, compliance and psychological impact among lay public. *J Psychosom Res.* mayo de 2021;144:110420.
8. Declaración sobre la segunda reunión del Comité de Emergencias del Reglamento Sanitario Internacional (2005) acerca del brote del nuevo coronavirus (2019-nCoV) [Internet]. [citado 20 de septiembre de 2022]. Disponible en: [https://www.who.int/es/news/item/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)](https://www.who.int/es/news/item/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-(2019-ncov))
9. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) [Internet]. [citado 20 de septiembre de 2022]. Disponible en: [https://www.who.int/publications-detail-redirect/report-of-the-who-china-joint-mission-on-coronavirus-disease-2019-\(covid-19\)](https://www.who.int/publications-detail-redirect/report-of-the-who-china-joint-mission-on-coronavirus-disease-2019-(covid-19))
10. Coronavirus disease (COVID-19) – World Health Organization [Internet]. [citado 15 de septiembre de 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
11. Informe COVID-19. N° 2_20febrero2020_ISCIII.pdf [Internet]. [citado 20 de septiembre de 2022]. Disponible en: https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/INFORMES/Informes%20COVID-19/Informe%20COVID-19.%20N%C2%BA%20_20febrero2020_ISCIII.pdf

12. Grasselli G, Pesenti A, Cecconi M. Critical Care Utilization for the COVID-19 Outbreak in Lombardy, Italy: Early Experience and Forecast During an Emergency Response. *JAMA*. 28 de abril de 2020;323(16):1545-6.
13. Informe COVID-19. N° 7_09marzo2020_ISCIII.pdf [Internet]. [citado 20 de septiembre de 2022]. Disponible en: https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/INFORMES/Informes%20COVID-19/Informe%20COVID-19.%20N%C2%BA%207_09marzo2020_ISCIII.pdf
14. Eubank S, Eckstrand I, Lewis B, Venkatramanan S, Marathe M, Barrett CL. Commentary on Ferguson, et al., «Impact of Non-pharmaceutical Interventions (NPIs) to Reduce COVID-19 Mortality and Healthcare Demand». *Bull Math Biol*. 8 de abril de 2020;82(4):52.
15. Ferguson N, Laydon D, Nedjati Gilani G, Imai N, Ainslie K, Baguelin M, et al. Report 9: Impact of non-pharmaceutical interventions (NPIs) to reduce COVID19 mortality and healthcare demand [Internet]. Imperial College London; 2020 mar [citado 20 de septiembre de 2022]. Disponible en: <http://spiral.imperial.ac.uk/handle/10044/1/77482>
16. Haldane V, De Foo C, Abdalla SM, Jung AS, Tan M, Wu S, et al. Health systems resilience in managing the COVID-19 pandemic: lessons from 28 countries. *Nat Med*. junio de 2021;27(6):964-80.
17. Czeisler MÉ. Delay or Avoidance of Medical Care Because of COVID-19–Related Concerns — United States, June 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 2020 [citado 27 de septiembre de 2022];69. Disponible en: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6936a4.htm>
18. Marzo-Castillejo M, Guiriguat Capdevila C, Coma Redon E. Retraso diagnóstico del cáncer por la pandemia COVID-19. Posibles consecuencias. *Aten Primaria* [Internet]. 1 de noviembre de 2021 [citado 28 de septiembre de 2022];53(9). Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-atencion-primaria-27-articulo-retraso-diagnostico-del-cancer-por-S0212656721001761>
19. Nicola M, Alsafi Z, Sohrabi C, Kerwan A, Al-Jabir A, Iosifidis C, et al. The socio-economic implications of the coronavirus pandemic (COVID-19): A review. *Int J Surg*. junio de 2020;78:185-93.
20. Notas de prensa INE [Internet]. [citado 28 de septiembre de 2022]. Disponible en: https://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:Avy9Rdx-4GYJ:https://www.ine.es/daco/daco42/ice/ice_mod_covid_0121.pdf&cd=3&hl=es&ct=lnk&gl=es
21. EUROSTAT. EUROPEAN STATISTICAL RECOVERY DASHBOARD [Internet]. EUROPEAN STATISTICAL RECOVERY DASHBOARD. [citado 28 de septiembre de 2022]. Disponible en: <https://ec.europa.eu/eurostat/cache/recovery-dashboard/>
22. Titis E. Parental Perspectives of the Impact of COVID-19 Lockdown on Food-Related Behaviors: Systematic Review. *Foods*. 15 de septiembre de 2022;11(18):2851.

23. Alimoradi Z, Lotfi A, Lin CY, Griffiths MD, Pakpour AH. Estimation of Behavioral Addiction Prevalence During COVID-19 Pandemic: A Systematic Review and Meta-analysis. *Curr Addict Rep.* 12 de septiembre de 2022;1-32.
24. Letourneau N, Luis MA, Kurbatfinski S, Ferrara HJ, Pohl C, Marabotti F, et al. COVID-19 and family violence: A rapid review of literature published up to 1 year after the pandemic declaration. *EClinicalMedicine.* noviembre de 2022;53:101634.
25. WHO-2019-nCoV-Sci-Brief-Mental-health-2022.1-eng.pdf.
26. Pfefferbaum B, North CS. Mental Health and the Covid-19 Pandemic. *New England Journal of Medicine.* 6 de agosto de 2020;383(6):510-2.
27. Alonso J, Vilagut G, Mortier P, Ferrer M, Alayo I, Aragón-Peña A, et al. Mental health impact of the first wave of COVID-19 pandemic on Spanish healthcare workers: A large cross-sectional survey. *Rev Psiquiatr Salud Ment.* 1 de abril de 2021;14(2):90-105.
28. Kirtipal N, Bharadwaj S, Kang SG. From SARS to SARS-CoV-2, insights on structure, pathogenicity and immunity aspects of pandemic human coronaviruses. *Infect Genet Evol.* noviembre de 2020;85:104502.
29. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol.* abril de 2020;5(4):536-44.
30. Hu B, Guo H, Zhou P, Shi ZL. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol.* marzo de 2021;19(3):141-54.
31. Sj A, Ck J, Dj G, S K, X C, H W, et al. Global patterns in coronavirus diversity. *Virus evolution* [Internet]. 6 de diciembre de 2017 [citado 15 de septiembre de 2022];3(1). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28630747/>
32. Morens DM, Breman JG, Calisher CH, Doherty PC, Hahn BH, Keusch GT, et al. The Origin of COVID-19 and Why It Matters. *Am J Trop Med Hyg.* septiembre de 2020;103(3):955-9.
33. Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, Holmes EC, Garry RF. The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nat Med.* abril de 2020;26(4):450-2.
34. Boni MF, Lemey P, Jiang X, Lam TTY, Perry BW, Castoe TA, et al. Evolutionary origins of the SARS-CoV-2 sarbecovirus lineage responsible for the COVID-19 pandemic. *Nat Microbiol.* noviembre de 2020;5(11):1408-17.
35. Wu L, Chen Q, Liu K, Wang J, Han P, Zhang Y, et al. Broad host range of SARS-CoV-2 and the molecular basis for SARS-CoV-2 binding to cat ACE2. *Cell Discov.* 29 de septiembre de 2020;6(1):1-12.
36. Zhou P, Shi ZL. SARS-CoV-2 spillover events. *Science.* 8 de enero de 2021;371(6525):120-2.

37. Fenollar F, Mediannikov O, Maurin M, Devaux C, Colson P, Levasseur A, et al. Mink, SARS-CoV-2, and the Human-Animal Interface. *Frontiers in Microbiology* [Internet]. 2021 [citado 16 de septiembre de 2022];12. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2021.663815>
38. WHO-convened global study of origins of SARS-CoV-2: China Part [Internet]. [citado 16 de septiembre de 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/who-convened-global-study-of-origins-of-sars-cov-2-china-part>
39. Ruiz-Bravo A, Jiménez-Valera M, Ruiz-Bravo A, Jiménez-Valera M. SARS-CoV-2 y pandemia de síndrome respiratorio agudo (COVID-19). *Ars Pharmaceutica* (Internet). junio de 2020;61(2):63-79.
40. Wang MY, Zhao R, Gao LJ, Gao XF, Wang DP, Cao JM. SARS-CoV-2: Structure, Biology, and Structure-Based Therapeutics Development. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology* [Internet]. 2020 [citado 21 de septiembre de 2022];10. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcimb.2020.587269>
41. Sanz JM, Gómez Lahoz AM, Martín RO. Papel del sistema inmune en la infección por el SARS-CoV-2: inmunopatología de la COVID-19. *Medicine*. 1 de mayo de 2021;13(33):1917-31.
42. Lamers MM, Haagmans BL. SARS-CoV-2 pathogenesis. *Nat Rev Microbiol*. mayo de 2022;20(5):270-84.
43. Hikmet F, Méar L, Edvinsson Å, Micke P, Uhlén M, Lindskog C. The protein expression profile of ACE2 in human tissues. *Mol Syst Biol*. 26 de julio de 2020;16(7):e9610.
44. Harrison AG, Lin T, Wang P. Mechanisms of SARS-CoV-2 Transmission and Pathogenesis. *Trends Immunol*. diciembre de 2020;41(12):1100-15.
45. Gu J, Korteweg C. Pathology and Pathogenesis of Severe Acute Respiratory Syndrome. *Am J Pathol*. abril de 2007;170(4):1136-47.
46. Zerbib Y, Guilain N, Eymieux S, Uzbekov R, Castelain S, Blanchard E, et al. Pathology Assessments of Multiple Organs in Fatal COVID-19 in Intensive Care Unit vs. Non-intensive Care Unit Patients. *Frontiers in Medicine* [Internet]. 2022 [citado 21 de septiembre de 2022];9. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2022.837258>
47. Gusev E, Sarapultsev A, Solomatina L, Chereshev V. SARS-CoV-2-Specific Immune Response and the Pathogenesis of COVID-19. *International Journal of Molecular Sciences*. enero de 2022;23(3):1716.
48. Soy M, Keser G, Atagündüz P, Tabak F, Atagündüz I, Kayhan S. Cytokine storm in COVID-19: pathogenesis and overview of anti-inflammatory agents used in treatment. *Clin Rheumatol*. 2020;39(7):2085-94.

49. Hosseini A, Hashemi V, Shomali N, Asghari F, Gharibi T, Akbari M, et al. Innate and adaptive immune responses against coronavirus. *Biomed Pharmacother.* diciembre de 2020;132:110859.
50. Melenotte C, Silvin A, Goubet AG, Lahmar I, Dubuisson A, Zumla A, et al. Immune responses during COVID-19 infection. *Oncoimmunology.* 25 de agosto de 2020;9(1):1807836.
51. Chen S, Guan F, Candotti F, Benlagha K, Camara NOS, Herrada AA, et al. The role of B cells in COVID-19 infection and vaccination. *Frontiers in Immunology* [Internet]. 2022 [citado 22 de septiembre de 2022];13. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2022.988536>
52. Sánchez OM, Vivas-Ruiz D, Neira M, Sandoval GA, Machuca OM, Rodríguez-Landauro AJ, et al. Rol de los interferones tipo I y tipo III: Una revisión de conceptos. *Revista Científica Ágora.* 27 de diciembre de 2019;6(2):e6-e6.
53. Ashayeri Ahmadabad R, Mirzaasgari Z, Gorji A, Khaleghi Ghadiri M. Toll-Like Receptor Signaling Pathways: Novel Therapeutic Targets for Cerebrovascular Disorders. *International Journal of Molecular Sciences.* enero de 2021;22(11):6153.
54. Galipeau Y, Greig M, Liu G, Driedger M, Langlois MA. Humoral Responses and Serological Assays in SARS-CoV-2 Infections. *Front Immunol.* 2020;11:610688.
55. Prévost J, Gasser R, Beaudoin-Bussièeres G, Richard J, Duerr R, Laumaea A, et al. Cross-Sectional Evaluation of Humoral Responses against SARS-CoV-2 Spike. *Cell Rep Med.* 30 de septiembre de 2020;1(7):100126.
56. Dan JM, Mateus J, Kato Y, Hastie KM, Yu ED, Faliti CE, et al. Immunological memory to SARS-CoV-2 assessed for up to 8 months after infection. *Science.* 5 de febrero de 2021;371(6529):eabf4063.
57. Rambaut A, Holmes EC, O'Toole Á, Hill V, McCrone JT, Ruis C, et al. A dynamic nomenclature proposal for SARS-CoV-2 lineages to assist genomic epidemiology. *Nat Microbiol.* noviembre de 2020;5(11):1403-7.
58. Khan MM, Goh YW, Ahmad N, Siddique MM. Understanding and combating COVID-19 using the biology and chemistry of SARS-CoV-2. *Bioprocess Biosyst Eng.* 20 de septiembre de 2022;1-17.
59. Weng S, Shang J, Cheng Y, Zhou H, Ji C, Yang R, et al. Genetic differentiation and diversity of SARS-CoV-2 Omicron variant in its early outbreak. *Biosaf Health.* junio de 2022;4(3):171-8.
60. Harvey WT, Carabelli AM, Jackson B, Gupta RK, Thomson EC, Harrison EM, et al. SARS-CoV-2 variants, spike mutations and immune escape. *Nat Rev Microbiol.* julio de 2021;19(7):409-24.
61. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard [Internet]. [citado 12 de diciembre de 2022]. Disponible en: <https://covid19.who.int>

62. Ministerio de Sanidad - Profesionales - Situación actual Coronavirus [Internet]. [citado 12 de diciembre de 2022]. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/situacionActual.htm>
63. Meyerowitz EA, Richterman A, Gandhi RT, Sax PE. Transmission of SARS-CoV-2: A Review of Viral, Host, and Environmental Factors. *Ann Intern Med*. 19 de enero de 2021;174(1):69-79.
64. Del Águila-Mejía J, Wallmann R, Calvo-Montes J, Rodríguez-Lozano J, Valle-Madrado T, Aginagalde-Llorente A. Secondary Attack Rate, Transmission and Incubation Periods, and Serial Interval of SARS-CoV-2 Omicron Variant, Spain. *Emerg Infect Dis*. junio de 2022;28(6):1224-8.
65. van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med*. 16 de abril de 2020;382(16):1564-7.
66. Zhou L, Ayeh SK, Chidambaram V, Karakousis PC. Modes of transmission of SARS-CoV-2 and evidence for preventive behavioral interventions. *BMC Infectious Diseases*. 28 de mayo de 2021;21(1):496.
67. Wu Y, Kang L, Guo Z, Liu J, Liu M, Liang W. Incubation Period of COVID-19 Caused by Unique SARS-CoV-2 Strains: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 1 de agosto de 2022;5(8):e2228008.
68. Byrne AW, McEvoy D, Collins AB, Hunt K, Casey M, Barber A, et al. Inferred duration of infectious period of SARS-CoV-2: rapid scoping review and analysis of available evidence for asymptomatic and symptomatic COVID-19 cases. *BMJ Open*. 1 de agosto de 2020;10(8):e039856.
69. Kim MC, Cui C, Shin KR, Bae JY, Kweon OJ, Lee MK, et al. Duration of Culturable SARS-CoV-2 in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 18 de febrero de 2021;384(7):671-3.
70. Ferté T, Ramel V, Cazanave C, Lafon ME, Bébéar C, Malvy D, et al. Accuracy of COVID-19 rapid antigenic tests compared to RT-PCR in a student population: The StudyCov study. *J Clin Virol*. agosto de 2021;141:104878.
71. CDC. Labs [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2020 [citado 5 de octubre de 2022]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/resources/antigen-tests-guidelines.html>
72. Jarrom D, Elston L, Washington J, Prettyjohns M, Cann K, Myles S, et al. Effectiveness of tests to detect the presence of SARS-CoV-2 virus, and antibodies to SARS-CoV-2, to inform COVID-19 diagnosis: a rapid systematic review. *BMJ Evidence-Based Medicine*. 1 de febrero de 2022;27(1):33-45.
73. Serrano-Cumplido A, Ruiz Garcia A, Segura-Fragoso A, Olmo-Quintana V, Micó Pérez RM, Barquilla-García A, et al. Aplicación del valor umbral del número de ciclos (Ct) de

- PCR en la COVID-19. *Medicina de Familia SEMERGEN*. 1 de julio de 2021;47(5):337-41.
74. Oba J, Taniguchi H, Sato M, Takamatsu R, Morikawa S, Nakagawa T, et al. RT-PCR Screening Tests for SARS-CoV-2 with Saliva Samples in Asymptomatic People: Strategy to Maintain Social and Economic Activities while Reducing the Risk of Spreading the Virus. *The Keio Journal of Medicine*. 2021;70(2):35-43.
75. Langa LS, Sallent LV, Díez SR. Interpretación de las pruebas diagnósticas de la COVID-19. *FMC*. 1 de marzo de 2021;28(3):167-73.
76. Information on COVID-19 Treatment, Prevention and Research [Internet]. COVID-19 Treatment Guidelines. [citado 7 de octubre de 2022]. Disponible en: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>
77. Canada PHA of. COVID-19 signs, symptoms and severity of disease: A clinician guide [Internet]. 2020 [citado 7 de octubre de 2022]. Disponible en: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/diseases/2019-novel-coronavirus-infection/guidance-documents/signs-symptoms-severity.html>
78. Ma Q, Liu J, Liu Q, Kang L, Liu R, Jing W, et al. Global Percentage of Asymptomatic SARS-CoV-2 Infections Among the Tested Population and Individuals With Confirmed COVID-19 Diagnosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Network Open*. 14 de diciembre de 2021;4(12):e2137257.
79. Sah P, Fitzpatrick MC, Zimmer CF, Abdollahi E, Juden-Kelly L, Moghadas SM, et al. Asymptomatic SARS-CoV-2 infection: A systematic review and meta-analysis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 24 de agosto de 2021;118(34):e2109229118.
80. Zhang ZL, Hou YL, Li DT, Li FZ. Laboratory findings of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Scand J Clin Lab Invest*. octubre de 2020;80(6):441-7.
81. Pourbagheri-Sigaroodi A, Bashash D, Fateh F, Abolghasemi H. Laboratory findings in COVID-19 diagnosis and prognosis. *Clin Chim Acta*. noviembre de 2020;510:475-82.
82. Battaglini D, Lopes-Pacheco M, Castro-Faria-Neto HC, Pelosi P, Rocco PRM. Laboratory Biomarkers for Diagnosis and Prognosis in COVID-19. *Frontiers in Immunology* [Internet]. 2022 [citado 7 de octubre de 2022];13. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2022.857573>
83. Kanne JP, Bai H, Bernheim A, Chung M, Haramati LB, Kallmes DF, et al. COVID-19 Imaging: What We Know Now and What Remains Unknown. *Radiology*. junio de 2021;299(3):E262-79.
84. Kwee TC, Kwee RM. Chest CT in COVID-19: What the Radiologist Needs to Know. *RadioGraphics*. noviembre de 2020;40(7):1848-65.
85. Gil-Rodríguez J, Pérez de Rojas J, Aranda-Laserna P, Benavente-Fernández A, Martos-Ruiz M, Peregrina-Rivas JA, et al. Ultrasound findings of lung ultrasonography in COVID-19: A systematic review. *Eur J Radiol*. marzo de 2022;148:110156.

86. Zheng KI, Feng G, Liu W, Targher G, Byrne CD, Zheng M. Extrapulmonary complications of COVID-19: A multisystem disease? *J Med Virol.* enero de 2021;93(1):323-35.
87. Hojyo S, Uchida M, Tanaka K, Hasebe R, Tanaka Y, Murakami M, et al. How COVID-19 induces cytokine storm with high mortality. *Inflamm Regen.* 1 de octubre de 2020;40:37.
88. Batah SS, Fabro AT. Pulmonary pathology of ARDS in COVID-19: A pathological review for clinicians. *Respir Med.* enero de 2021;176:106239.
89. Rosen HR, O'Connell C, Nadim MK, DeClerck B, Sheibani S, DePasquale E, et al. Extrapulmonary manifestations of severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 infection. *J Med Virol.* mayo de 2021;93(5):2645-53.
90. Grasselli G, Tonetti T, Protti A, Langer T, Girardis M, Bellani G, et al. Pathophysiology of COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome: a multicentre prospective observational study. *The Lancet Respiratory Medicine.* 1 de diciembre de 2020;8(12):1201-8.
91. WHO Solidarity Trial Consortium, Pan H, Peto R, Henao-Restrepo AM, Preziosi MP, Sathiyamoorthy V, et al. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 - Interim WHO Solidarity Trial Results. *N Engl J Med.* 2 de diciembre de 2020;
92. Owen DR, Allerton CMN, Anderson AS, Aschenbrenner L, Avery M, Berritt S, et al. An oral SARS-CoV-2 Mpro inhibitor clinical candidate for the treatment of COVID-19. *Science.* 24 de diciembre de 2021;374(6575):1586-93.
93. Hammond J, Leister-Tebbe H, Gardner A, Abreu P, Bao W, Wisemandle W, et al. Oral Nirmatrelvir for High-Risk, Nonhospitalized Adults with Covid-19. *New England Journal of Medicine.* 14 de abril de 2022;386(15):1397-408.
94. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. :463.
95. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Final Report. *N Engl J Med.* 5 de noviembre de 2020;383(19):1813-26.
96. Gottlieb RL, Vaca CE, Paredes R, Mera J, Webb BJ, Perez G, et al. Early Remdesivir to Prevent Progression to Severe Covid-19 in Outpatients. *New England Journal of Medicine.* 27 de enero de 2022;386(4):305-15.
97. Zou R, Peng L, Shu D, Zhao L, Lan J, Tan G, et al. Antiviral Efficacy and Safety of Molnupiravir Against Omicron Variant Infection: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Front Pharmacol.* 2022;13:939573.
98. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 25 de febrero de 2021;384(8):693-704.

99. Crothers K, DeFaccio R, Tate J, Alba PR, Goetz MB, Jones B, et al. Dexamethasone in hospitalised COVID-19 patients not on intensive respiratory support. *Eur Respir J*. julio de 2022;60(1):2102532.
100. REMAP-CAP Investigators, Gordon AC, Mouncey PR, Al-Beidh F, Rowan KM, Nichol AD, et al. Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 22 de abril de 2021;384(16):1491-502.
101. RECOVERY Collaborative Group. Baricitinib in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial and updated meta-analysis. *Lancet*. 30 de julio de 2022;400(10349):359-68.
102. Marconi VC, Ramanan AV, de Bono S, Kartman CE, Krishnan V, Liao R, et al. Efficacy and safety of baricitinib for the treatment of hospitalised adults with COVID-19 (COV-BARRIER): a randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Respir Med*. diciembre de 2021;9(12):1407-18.
103. Guimarães PO, Quirk D, Furtado RH, Maia LN, Saraiva JF, Antunes MO, et al. Tofacitinib in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia. *N Engl J Med*. 29 de julio de 2021;385(5):406-15.
104. Personas candidatas a recibir Evusheld en España [Internet]. [citado 12 de octubre de 2022]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/la-aemps/ultima-informacion-de-la-aemps-acerca-del-covid%e2%80%9119/prevencion-frente-a-la-covid-19/personas-candidatas-a-recibir-evusheld-en-espana/>
105. Picazo JJ. Vacuna frente al COVID-19. :44.
106. Munro APS, Janani L, Cornelius V, Aley PK, Babbage G, Baxter D, et al. Safety and immunogenicity of seven COVID-19 vaccines as a third dose (booster) following two doses of ChAdOx1 nCov-19 or BNT162b2 in the UK (COV-BOOST): a blinded, multicentre, randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet*. 18 de diciembre de 2021;398(10318):2258-76.
107. COVID-19 vaccination: a guide on pregnancy and breastfeeding [Internet]. GOV.UK. [citado 13 de octubre de 2022]. Disponible en: <https://www.gov.uk/government/publications/covid-19-vaccination-women-of-childbearing-age-currently-pregnant-planning-a-pregnancy-or-breastfeeding/covid-19-vaccination-a-guide-on-pregnancy-and-breastfeeding>
108. Shimabukuro TT, Kim SY, Myers TR, Moro PL, Oduyebo T, Panagiotakopoulos L, et al. Preliminary Findings of mRNA Covid-19 Vaccine Safety in Pregnant Persons. *New England Journal of Medicine*. 17 de junio de 2021;384(24):2273-82.
109. Edwards KM. Sparing of Severe Covid-19 in Vaccinated Adolescents. *New England Journal of Medicine*. 24 de febrero de 2022;386(8):789-90.
110. Olson SM, Newhams MM, Halasa NB, Price AM, Boom JA, Sahni LC, et al. Effectiveness of BNT162b2 Vaccine against Critical Covid-19 in Adolescents. *New England Journal of Medicine*. 24 de febrero de 2022;386(8):713-23.

111. Levine-Tiefenbrun M, Yelin I, Katz R, Herzal E, Golan Z, Schreiber L, et al. Initial report of decreased SARS-CoV-2 viral load after inoculation with the BNT162b2 vaccine. *Nat Med.* mayo de 2021;27(5):790-2.
112. Madewell ZJ, Yang Y, Longini IM, Halloran ME, Dean NE. Household Secondary Attack Rates of SARS-CoV-2 by Variant and Vaccination Status. *JAMA Netw Open.* 28 de abril de 2022;5(4):e229317.
113. Nordström P, Ballin M, Nordström A. Risk of SARS-CoV-2 reinfection and COVID-19 hospitalisation in individuals with natural and hybrid immunity: a retrospective, total population cohort study in Sweden. *Lancet Infect Dis.* junio de 2022;22(6):781-90.
114. Bar-On YM, Goldberg Y, Mandel M, Bodenheimer O, Freedman L, Kalkstein N, et al. Protection of BNT162b2 Vaccine Booster against Covid-19 in Israel. *New England Journal of Medicine.* 7 de octubre de 2021;385(15):1393-400.
115. Informe_GIV_comunicacion_20221007.pdf [Internet]. [citado 13 de octubre de 2022]. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/Informe_GIV_comunicacion_20221007.pdf
116. COVID-19_Actualizacion11_EstrategiaVacunacion.pdf [Internet]. [citado 13 de octubre de 2022]. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/covid19/Actualizaciones_Estrategia_Vacunacion/docs/COVID-19_Actualizacion11_EstrategiaVacunacion.pdf
117. Bálint G, Vörös-Horváth B, Széchenyi A. Omicron: increased transmissibility and decreased pathogenicity. *Sig Transduct Target Ther.* 7 de mayo de 2022;7(1):1-3.
118. INEbase / Sociedad / Salud / Estimación del número de defunciones semanales / Últimos datos [Internet]. INE. [citado 14 de octubre de 2022]. Disponible en: https://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica_C&cid=1254736177074&menu=ultiDatos&idp=1254735573175
119. Imsero. Instituto de Mayores y Servicios Sociales :: Información semanal COVID-19 en centros residenciales [Internet]. [citado 14 de octubre de 2022]. Disponible en: https://www.imsero.es/imsero_01/mas_informacion/serv_soc/sem_cr/index.htm
120. Hospitales en España, datos y estadísticas [Internet]. [citado 14 de octubre de 2022]. Disponible en: <https://www.epdata.es/datos/hospitales-espana-datos-estadisticas/299>
121. Cómo la Covid-19 cambió las UCI: de la saturación a las 11.000 camas, el doble que en el peor momento de la pandemia [Internet]. DATADISTA. 2020 [citado 14 de octubre de 2022]. Disponible en: <https://www.datadista.com/coronavirus/evolucion-saturacion-camas-uci-desescalada/>
122. Actualizacion_303_COVID-19.pdf [Internet]. [citado 14 de octubre de 2022]. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/Actualizacion_303_COVID-19.pdf

123. Kiss P, Carcel C, Hockham C, Peters SAE. The impact of the COVID-19 pandemic on the care and management of patients with acute cardiovascular disease: a systematic review. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 25 de enero de 2021;7(1):18-27.
124. Bonanad C, García-Blas S, Tarazona-Santabalbina F, Sanchis J, Bertomeu-González V, Fácila L, et al. The Effect of Age on Mortality in Patients With COVID-19: A Meta-Analysis With 611,583 Subjects. *J Am Med Dir Assoc*. julio de 2020;21(7):915-8.
125. Henkens MTHM, Raafs AG, Verdonschot JAJ, Linschoten M, van Smeden M, Wang P, et al. Age is the main determinant of COVID-19 related in-hospital mortality with minimal impact of pre-existing comorbidities, a retrospective cohort study. *BMC Geriatrics*. 5 de marzo de 2022;22(1):184.
126. Figliozzi S, Masci PG, Ahmadi N, Tondi L, Koutli E, Aimo A, et al. Predictors of adverse prognosis in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Invest*. octubre de 2020;50(10):e13362.
127. Veronese N, Koyanagi A, Stangherlin V, Mantoan P, Chiavalin M, Tudor F, et al. Mortality attributable to COVID-19 in nursing home residents: a retrospective study. *Aging Clin Exp Res*. 1 de junio de 2021;33(6):1745-51.
128. 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 Infectious Diseases*. 21 de agosto de 2021;21(1):855.
129. Christensen DM, Strange JE, Gislason G, Torp-Pedersen C, Gerds T, Fosbøl E, et al. Charlson Comorbidity Index Score and Risk of Severe Outcome and Death in Danish COVID-19 Patients. *J Gen Intern Med*. septiembre de 2020;35(9):2801-3.
130. Marengoni A, Zucchelli A, Vetrano DL, Armellini A, Botteri E, Nicosia F, et al. Beyond Chronological Age: Frailty and Multimorbidity Predict In-Hospital Mortality in Patients With Coronavirus Disease 2019. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 25 de febrero de 2021;76(3):e38-45.
131. Xie J, Covassin N, Fan Z, Singh P, Gao W, Li G, et al. Association Between Hypoxemia and Mortality in Patients With COVID-19. *Mayo Clin Proc*. 2020;95(6):1138-47.
132. Sisó-Almirall A, Kostov B, Mas-Heredia M, Vilanova-Rotllan S, Sequeira-Aymar E, Sans-Corrales M, et al. Prognostic factors in Spanish COVID-19 patients: A case series from Barcelona. *PLoS One*. 2020;15(8):e0237960.
133. Kimura Y, Nakai Y, Shin J, Hara M, Takeda Y, Kubo S, et al. Identification of serum prognostic biomarkers of severe COVID-19 using a quantitative proteomic approach. *Sci Rep*. 19 de octubre de 2021;11(1):20638.
134. Malik P, Patel U, Mehta D, Patel N, Kelkar R, Akrmah M, et al. Biomarkers and outcomes of COVID-19 hospitalisations: systematic review and meta-analysis. *BMJ Evidence-Based Medicine*. 1 de junio de 2021;26(3):107-8.

135. Danwang C, Endomba FT, Nkeck JR, Wouna DLA, Robert A, Noubiap JJ. A meta-analysis of potential biomarkers associated with severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Biomarker Research*. 31 de agosto de 2020;8(1):37.
136. Weng Z, Chen Q, Li S, Li H, Zhang Q, Lu S, et al. ANDC: an early warning score to predict mortality risk for patients with Coronavirus Disease 2019. *Journal of Translational Medicine* [Internet]. diciembre de 2020 [citado 20 de diciembre de 2020];18(1). Disponible en: <https://translational-medicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12967-020-02505-7>
137. Ji D, Zhang D, Xu J, Chen Z, Yang T, Zhao P, et al. Prediction for Progression Risk in Patients With COVID-19 Pneumonia: The CALL Score. *Clinical Infectious Diseases*. 12 de septiembre de 2020;71(6):1393-9.
138. Xiao L shan, Zhang WF, Gong M chun, Zhang Y pei, Chen L ya, Zhu H bo, et al. Development and validation of the HNC-LL score for predicting the severity of coronavirus disease 2019. *EBioMedicine*. julio de 2020;57:102880.
139. Knight SR, Ho A, Pius R, Buchan I, Carson G, Drake TM, et al. Risk stratification of patients admitted to hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: development and validation of the 4C Mortality Score. *BMJ*. 9 de septiembre de 2020;m3339.
140. Liang W, Liang H, Ou L, Chen B, Chen A, Li C, et al. Development and Validation of a Clinical Risk Score to Predict the Occurrence of Critical Illness in Hospitalized Patients With COVID-19. *JAMA Internal Medicine*. 1 de agosto de 2020;180(8):1081.
141. Tenforde MW, Kim SS, Lindsell CJ, Billig Rose E, 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. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 31 de julio de 2020;69(30):993-8.
142. Greenhalgh T, Knight M, A'Court C, Buxton M, Husain L. Management of post-acute covid-19 in primary care. *BMJ*. 11 de agosto de 2020;370:m3026.
143. CDC. Post-COVID Conditions [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2022 [citado 19 de octubre de 2022]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/long-term-effects/index.html>
144. 20210115_ITCoronavirus.pdf [Internet]. [citado 19 de octubre de 2022]. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/20210115_ITCoronavirus.pdf
145. Nasserie T, Hittle M, Goodman SN. Assessment of the Frequency and Variety of Persistent Symptoms Among Patients With COVID-19: A Systematic Review. *JAMA Network Open*. 26 de mayo de 2021;4(5):e2111417.
146. Whitaker M, Elliott J, Chadeau-Hyam M, Riley S, Darzi A, Cooke G, et al. Persistent COVID-19 symptoms in a community study of 606,434 people in England. *Nat Commun*. 12 de abril de 2022;13(1):1957.

147. Evans RA, McAuley H, Harrison EM, Shikotra A, Singapuri A, Sereno M, et al. Physical, cognitive, and mental health impacts of COVID-19 after hospitalisation (PHOSP-COVID): a UK multicentre, prospective cohort study. *The Lancet Respiratory Medicine*. 1 de noviembre de 2021;9(11):1275-87.
148. 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.
149. FRANCISCO OS. La SEMG avanza en el estudio y reconocimiento de la COVID Persistente en nuestro país de la mano de los afectados [Internet]. [citado 19 de octubre de 2022]. Disponible en: <https://www.semg.es/index.php/noticias/item/631-noticia-20210120>
150. Guía clínica para la atención al paciente LONG COVID/COVID persistente [Internet]. [citado 19 de octubre de 2022]. Disponible en: <https://www.semg.es/index.php/consensos-guias-y-protocolos/363-guia-clinica-para-la-atencion-al-paciente-long-covid-covid-persistente>
151. Maltezou HC, Pavli A, Tsakris A. Post-COVID Syndrome: An Insight on Its Pathogenesis. *Vaccines (Basel)*. 12 de mayo de 2021;9(5):497.
152. Donnelly JP, Wang XQ, Iwashyna TJ, Prescott HC. Readmission and Death After Initial Hospital Discharge Among Patients With COVID-19 in a Large Multihospital System. *JAMA*. 19 de enero de 2021;325(3):304-6.
153. Chopra V, Flanders SA, O'Malley M, Malani AN, Prescott HC. Sixty-Day Outcomes Among Patients Hospitalized With COVID-19. *Ann Intern Med*. 20 de abril de 2021;174(4):576-8.
154. Mainous AG, Rooks BJ, Wu V, Orlando FA. COVID-19 Post-acute Sequelae Among Adults: 12 Month Mortality Risk. *Frontiers in Medicine* [Internet]. 2021 [citado 19 de octubre de 2022];8. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2021.778434>
155. Uusküla A, Jürgenson T, Pisarev H, Kolde R, Meister T, Tisler A, et al. Long-term mortality following SARS-CoV-2 infection: A national cohort study from Estonia. *Lancet Reg Health Eur*. julio de 2022;18:100394.
156. Klok FA, Boon GJAM, Barco S, Endres M, Geelhoed JJM, Knauss S, et al. The Post-COVID-19 Functional Status scale: a tool to measure functional status over time after COVID-19. *Eur Respir J*. 2 de julio de 2020;56(1):2001494.
157. Benkalfate N, Eschapasse E, Georges T, Leblanc C, Dirou S, Melscoet L, et al. Evaluation of the Post-COVID-19 Functional Status (PCFS) Scale in a cohort of patients recovering from hypoxemic SARS-CoV-2 pneumonia. *BMJ Open Respir Res*. 9 de marzo de 2022;9(1):e001136.
158. Machado FVC, Meys R, Delbressine JM, Vaes AW, Goërtz YMJ, van Herck M, et al. Construct validity of the Post-COVID-19 Functional Status Scale in adult subjects with COVID-19. *Health and Quality of Life Outcomes*. 3 de febrero de 2021;19(1):40.

159. Du H wei, Fang S fang, Wu S ru, Chen X ling, Chen J nian, Zhang Y xian, et al. Six-month follow-up of functional status in discharged patients with coronavirus disease 2019. *BMC Infectious Diseases*. 20 de diciembre de 2021;21(1):1271.
160. Hampshire A, Trender W, Chamberlain SR, Jolly AE, Grant JE, Patrick F, et al. Cognitive deficits in people who have recovered from COVID-19. *eClinicalMedicine* [Internet]. 1 de septiembre de 2021 [citado 24 de octubre de 2022];39. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/eclinm/article/PIIS2589-5370\(21\)00324-2/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/eclinm/article/PIIS2589-5370(21)00324-2/fulltext)
161. Hartung TJ, Neumann C, Bahmer T, Chaplinskaya-Sobol I, Endres M, Geritz J, et al. Fatigue and cognitive impairment after COVID-19: A prospective multicentre study. *eClinicalMedicine*. noviembre de 2022;53:101651.
162. Becker JH, Lin JJ, Doernberg M, Stone K, Navis A, Festa JR, et al. Assessment of Cognitive Function in Patients After COVID-19 Infection. *JAMA Network Open*. 22 de octubre de 2021;4(10):e2130645.
163. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*. 2020;323(20):2052-9.
164. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054-62.
165. Zheng Z, Peng F, Xu B, Zhao J, Liu H, Peng J, et al. Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis. *J Infect*. 2020;81(2):e16-25.
166. Leung C. Risk factors for predicting mortality in elderly patients with COVID-19: A review of clinical data in China. *Mech Ageing Dev*. 2020;188:111255.
167. Zhang J, Wang X, Jia X, Li J, Hu K, Chen G, et al. Risk factors for disease severity, unimprovement, and mortality in COVID-19 patients in Wuhan, China. *Clin Microbiol Infect*. junio de 2020;26(6):767-72.
168. Cheng Y, Luo R, Wang K, Zhang M, Wang Z, Dong L, et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int*. 2020;97(5):829-38.
169. Liu Y, Du X, Chen J, Jin Y, Peng L, Wang HHX, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent risk factor for mortality in hospitalized patients with COVID-19. *J Infect*. 2020;81(1):e6-12.
170. Wang L, He W, Yu X, Hu D, Bao M, Liu H, et al. Coronavirus disease 2019 in elderly patients: Characteristics and prognostic factors based on 4-week follow-up. *J Infect*. 2020;80(6):639-45.
171. Smith AA, Fridling J, Ibbrahim D, Porter PS. Identifying Patients at Greatest Risk of Mortality due to COVID-19: A New England Perspective. *West J Emerg Med*. 8 de julio de 2020;21(4):785-9.

172. Chilimuri S, Sun H, Alemam A, Mantri N, Shehi E, Tejada J, et al. Predictors of Mortality in Adults Admitted with COVID-19: Retrospective Cohort Study from New York City. *West J Emerg Med.* 8 de julio de 2020;21(4):779-84.
173. Santus P, Radovanovic D, Saderi L, Marino P, Cogliati C, Filippis GD, et al. Severity of respiratory failure at admission and in-hospital mortality in patients with COVID-19: a prospective observational multicentre study. *BMJ Open.* 1 de octubre de 2020;10(10):e043651.
174. Signes-Costa J, Núñez-Gil IJ, Soriano JB, Arroyo-Espliguero R, Eid CM, Romero R, et al. Prevalence and 30-Day Mortality in Hospitalized Patients With Covid-19 and Prior Lung Diseases. *Arch Bronconeumol.* 1 de abril de 2021;57:13-20.
175. Niu S, Tian S, Lou J, Kang X, Zhang L, Lian H, et al. Clinical characteristics of older patients infected with COVID-19: A descriptive study. *Arch Gerontol Geriatr.* agosto de 2020;89:104058.
176. 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.
177. Rivera-Izquierdo M, Del Carmen Valero-Ubierna M, R-delAmo JL, Fernández-García MÁ, Martínez-Diz S, Tahery-Mahmoud A, et al. Sociodemographic, clinical and laboratory factors on admission associated with COVID-19 mortality in hospitalized patients: A retrospective observational study. *PLoS One.* 2020;15(6):e0235107.
178. 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 Clin Esp.* noviembre de 2020;220(8):480-94.
179. Mostaza JM, García-Iglesias F, González-Alegre T, Blanco F, Varas M, Hernández-Blanco C, et al. Clinical course and prognostic factors of COVID-19 infection in an elderly hospitalized population. *Arch Gerontol Geriatr.* 27 de julio de 2020;91:104204.
180. Giorgi Rossi P, Marino M, Formisano D, Venturelli F, Vicentini M, Grilli R, et al. Characteristics and outcomes of a cohort of COVID-19 patients in the Province of Reggio Emilia, Italy. *PLoS One.* 2020;15(8):e0238281.
181. Boëlle PY, Delory T, Maynadier X, Janssen C, Piarroux R, Pichenot M, et al. Trajectories of Hospitalization in COVID-19 Patients: An Observational Study in France. *J Clin Med.* 29 de septiembre de 2020;9(10):E3148.
182. Turcotte JJ, Meisenberg BR, MacDonald JH, Menon N, Fowler MB, West M, et al. Risk factors for severe illness in hospitalized Covid-19 patients at a regional hospital. *PLoS One.* 2020;15(8):e0237558.
183. Gómez Sáenz JT, Quintano Jiménez JA, Hidalgo Requena A, González Béjar M, Gérez Callejas MJ, Zangróniz Uruñuela MR, et al. [Chronic obstructive pulmonary disease: Morbimortality and healthcare burden]. *Semergen.* junio de 2014;40(4):198-204.

184. Gao Q, Hu Y, Dai Z, Xiao F, Wang J, Wu J. The epidemiological characteristics of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in Jingmen, Hubei, China. *Medicine (Baltimore)*. 5 de junio de 2020;99(23):e20605.
185. Giacomelli A, Ridolfo AL, Milazzo L, Oreni L, Bernacchia D, Siano M, et al. 30-day mortality in patients hospitalized with COVID-19 during the first wave of the Italian epidemic: A prospective cohort study. *Pharmacol Res*. 2020;158:104931.
186. Klang E, Kassim G, Soffer S, Freeman R, Levin MA, Reich DL. Severe Obesity as an Independent Risk Factor for COVID-19 Mortality in Hospitalized Patients Younger than 50. *Obesity (Silver Spring)*. 2020;28(9):1595-9.
187. Palaiodimos L, Kokkinidis DG, Li W, Karamanis D, Ognibene J, Arora S, et al. Severe obesity, increasing age and male sex are independently associated with worse in-hospital outcomes, and higher in-hospital mortality, in a cohort of patients with COVID-19 in the Bronx, New York. *Metabolism*. 2020;108:154262.
188. Gil-Rodrigo A, Miró Ò, Piñera P, Burillo-Putze G, Jiménez S, Martín A, et al. Analysis of clinical characteristics and outcomes in patients with COVID-19 based on a series of 1000 patients treated in Spanish emergency departments. *Emergencias*. agosto de 2020;32(4):233-41.
189. Dorjee K, Kim H, Bonomo E, Dolma R. Prevalence and predictors of death and severe disease in patients hospitalized due to COVID-19: A comprehensive systematic review and meta-analysis of 77 studies and 38,000 patients. Bolignano D, editor. *PLoS ONE*. 7 de diciembre de 2020;15(12):e0243191.
190. Tuty Kuswardhani RA, Henrina J, Pranata R, Anthonius Lim M, Lawrensia S, Suastika K. Charlson comorbidity index and a composite of poor outcomes in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(6):2103-9.
191. Yang W, Sirajuddin A, Zhang X, Liu G, Teng Z, Zhao S, et al. The role of imaging in 2019 novel coronavirus pneumonia (COVID-19). *Eur Radiol*. septiembre de 2020;30(9):4874-82.
192. Galloway JB, Norton S, Barker RD, Brookes A, Carey I, Clarke BD, et al. A clinical risk score to identify patients with COVID-19 at high risk of critical care admission or death: An observational cohort study. *J Infect*. 2020;81(2):282-8.
193. Marengoni A, Zucchelli A, Grande G, Fratiglioni L, Rizzuto D. The impact of delirium on outcomes for older adults hospitalised with COVID-19. *Age Ageing*. 2020;49(6):923-6.
194. Lang M, Buch K, Li MD, Mehan WA, Lang AL, Leslie-Mazwi TM, et al. Leukoencephalopathy Associated with Severe COVID-19 Infection: Sequela of Hypoxemia? *AJNR Am J Neuroradiol*. 2020;41(9):1641-5.
195. Pan F, Yang L, Li Y, Liang B, Li L, Ye T, et al. Factors associated with death outcome in patients with severe coronavirus disease-19 (COVID-19): a case-control study. *Int J Med Sci*. 2020;17(9):1281-92.

196. Pascual Gómez NF, Monge Lobo I, Granero Cremades I, Figuerola Tejerina A, Ramasco Rueda F, von Wernitz Teleki A, et al. [Potential biomarkers predictors of mortality in COVID-19 patients in the Emergency Department]. *Rev Esp Quimioter.* agosto de 2020;33(4):267-73.
197. Mousavi SA, Rad S, Rostami T, Rostami M, Mousavi SA, Mirhoseini SA, et al. Hematologic predictors of mortality in hospitalized patients with COVID-19: a comparative study. *Hematology.* diciembre de 2020;25(1):383-8.
198. Bashash D, Hosseini-Baharanchi FS, Rezaie-Tavirani M, Safa M, Akbari Dilmaghani N, Faranoush M, et al. The Prognostic Value of Thrombocytopenia in COVID-19 Patients; a Systematic Review and Meta-Analysis. *Arch Acad Emerg Med.* 2020;8(1):e75.
199. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, Bacon S, Bates C, Morton CE, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature.* agosto de 2020;584(7821):430-6.
200. Azoulay E, Fartoukh M, Darmon M, Géri G, Voiriot G, Dupont T, et al. Increased mortality in patients with severe SARS-CoV-2 infection admitted within seven days of disease onset. *Intensive Care Med.* septiembre de 2020;46(9):1714-22.
201. Ho JSY, Fernando DI, Chan MY, Sia CH. Obesity in COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Acad Med Singap.* diciembre de 2020;49(12):996-1008.
202. Bhattacharyya A, Seth A, Srivast N, Imeokparia M, Rai S. Coronavirus (COVID-19): A Systematic Review and Meta-analysis to Evaluate the Significance of Demographics and Comorbidities. *Res Sq.* 18 de enero de 2021;
203. Zhao Q, Meng M, Kumar R, Wu Y, Huang J, Lian N, et al. The impact of COPD and smoking history on the severity of COVID-19: A systemic review and meta-analysis. *J Med Virol.* octubre de 2020;92(10):1915-21.
204. Del Zompo F, De Siena M, Ianiro G, Gasbarrini A, Pompili M, Ponziani FR. Prevalence of liver injury and correlation with clinical outcomes in patients with COVID-19: systematic review with meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* diciembre de 2020;24(24):13072-88.
205. Zhao BC, Liu WF, Lei SH, Zhou BW, Yang X, Huang TY, et al. Prevalence and prognostic value of elevated troponins in patients hospitalised for coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis. *J intensive care.* diciembre de 2020;8(1):88.
206. Silver SA, Beaubien-Souligny W, Shah PS, Harel S, Blum D, Kishibe T, et al. The Prevalence of Acute Kidney Injury in Patients Hospitalized With COVID-19 Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. *Kidney Med.* 9 de diciembre de 2020;
207. Steyerberg E. *Clinical prediction models: a practical approach to development, validation, and updating.* Springer; 2009.

208. Bleeker SE, Moll HA, Steyerberg EW, Donders ART, Derksen-Lubsen G, Grobbee DE, et al. External validation is necessary in prediction research: a clinical example. *J Clin Epidemiol.* septiembre de 2003;56(9):826-32.
209. Bello-Chavolla OY, Bahena-López JP, Antonio-Villa NE, Vargas-Vázquez A, González-Díaz A, Márquez-Salinas A, et al. Predicting Mortality Due to SARS-CoV-2: A Mechanistic Score Relating Obesity and Diabetes to COVID-19 Outcomes in Mexico. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 1 de agosto de 2020;105(8):2752-61.
210. Soto-Mota A, Marfil-Garza BA, Martínez Rodríguez E, Barreto Rodríguez JO, López Romo AE, Alberti Minutti P, et al. The low-harm score for predicting mortality in patients diagnosed with COVID-19: A multicentric validation study. *Journal of the American College of Emergency Physicians Open* [Internet]. 15 de octubre de 2020 [citado 19 de diciembre de 2020]; Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/emp2.12259>
211. Zhang H, Shi T, Wu X, Zhang X, Wang K, Bean D, et al. Risk prediction for poor outcome and death in hospital in-patients with COVID-19: derivation in Wuhan, China and external validation in London, UK [Internet]. *Public and Global Health*; 2020 may [citado 25 de enero de 2021]. Disponible en: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.04.28.20082222>
212. Rahman T, Al-Ishaq FA, Al-Mohannadi FS, Mubarak RS, Al-Hitmi MH, Islam KR, et al. Mortality Prediction Utilizing Blood Biomarkers to Predict the Severity of COVID-19 Using Machine Learning Technique. *Diagnostics.* 31 de agosto de 2021;11(9):1582.
213. Harmouch F, Shah K, Hippen JT, Kumar A, Goel H. Is it all in the heart? Myocardial injury as major predictor of mortality among hospitalized COVID-19 patients. *J Med Virol.* febrero de 2021;93(2):973-82.
214. Fu Y, Hu L, Ren HW, Zuo Y, Chen S, Zhang QS, et al. Prognostic Factors for COVID-19 Hospitalized Patients with Preexisting Type 2 Diabetes. *Int J Endocrinol.* 17 de enero de 2022;2022:9322332.
215. Ma X, Ng M, Xu S, Xu Z, Qiu H, Liu Y, et al. Development and validation of prognosis model of mortality risk in patients with COVID-19. *Epidemiology and Infection* [Internet]. 2020 [citado 19 de diciembre de 2020];148. Disponible en: https://www.cambridge.org/core/product/identififer/S0950268820001727/type/journal_article
216. Torres-Macho J, Ryan P, Valencia J, Pérez-Butragueño M, Jiménez E, Fontán-Vela M, et al. The PANDEMYC Score. An Easily Applicable and Interpretable Model for Predicting Mortality Associated With COVID-19. *Journal of Clinical Medicine.* 23 de septiembre de 2020;9(10):3066.
217. Ebell MH, Cai X, Lennon R, Tarn DM, Mainous AG, Zgierska AE, et al. Development and Validation of the COVID-NoLab and COVID-SimpleLab Risk Scores for Prognosis in 6 US Health Systems. *J Am Board Fam Med.* febrero de 2021;34(Supplement):S127-35.

218. Bajgain KT, Badal S, Bajgain BB, Santana MJ. Prevalence of comorbidities among individuals with COVID-19: A rapid review of current literature. *American Journal of Infection Control*. febrero de 2021;49(2):238-46.
219. Gallo Marin B, Aghagoli G, Lavine K, Yang L, Siff EJ, Chiang SS, et al. Predictors of COVID-19 severity: A literature review. *Rev Med Virol*. enero de 2021;31(1):1-10.
220. Guan W jie, Liang W hua, Zhao Y, Liang H rui, Chen Z sheng, Li Y min, et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis. *Eur Respir J*. mayo de 2020;55(5):2000547.
221. Huang C, Huang L, Wang Y, Li X, Ren L, Gu X, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet*. 16 de enero de 2021;397(10270):220-32.
222. ENSE2017_notatecnica.pdf [Internet]. [citado 4 de noviembre de 2022]. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/estadEstudios/estadisticas/encuestaNacional/encuestaNac2017/ENSE2017_notatecnica.pdf
223. Medrano Albero MJ, Boix Martínez R, Cerrato Crespán E, Ramírez Santa-Pau M. Incidencia y prevalencia de cardiopatía isquémica y enfermedad cerebrovascular en España: revisión sistemática de la literatura. *Rev Esp Salud Publica*. febrero de 2006;80(1):05-15.
224. Brix TH, Hegedüs L, Hallas J, Lund LC. Risk and course of SARS-CoV-2 infection in patients treated for hypothyroidism and hyperthyroidism. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. abril de 2021;9(4):197-9.
225. Zhang S, Zhang J, Wang C, Chen X, Zhao X, Jing H, et al. COVID-19 and ischemic stroke: Mechanisms of hypercoagulability (Review). *Int J Mol Med*. 13 de enero de 2021;47(3):21.
226. Salisbury R, Iotchkova V, Jaafar S, Morton J, Sangha G, Shah A, et al. Incidence of symptomatic, image-confirmed venous thromboembolism following hospitalization for COVID-19 with 90-day follow-up. *Blood Advances*. 22 de diciembre de 2020;4(24):6230-9.
227. Modin D, Claggett B, Sindet-Pedersen C, Lassen MCH, Skaarup KG, Jensen JUS, et al. Acute COVID-19 and the Incidence of Ischemic Stroke and Acute Myocardial Infarction. *Circulation*. 24 de noviembre de 2020;142(21):2080-2.
228. Xie Y, Xu E, Bowe B, Al-Aly Z. Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19. *Nat Med*. marzo de 2022;28(3):583-90.
229. Doykov I, Hällqvist J, Gilmour KC, Grandjean L, Mills K, Heywood WE. 'The long tail of Covid-19' - The detection of a prolonged inflammatory response after a SARS-CoV-2 infection in asymptomatic and mildly affected patients. *F1000Res*. 8 de enero de 2021;9:1349.

230. López-González M del C, Peral-Garrido ML, Calabuig I, Tovar-Sugrañes E, Jovani V, Bernabeu P, et al. Case series of acute arthritis during COVID-19 admission. *Ann Rheum Dis*. abril de 2021;80(4):e58-e58.
231. Di Carlo M, Tardella M, Salaffi F. Can SARS-CoV-2 induce reactive arthritis? *Clin Exp Rheumatol*. febrero de 2021;39 Suppl 128(1):25-6.
232. Hønge BL, Hermansen MLF, Storgaard M. Reactive arthritis after COVID-19. *BMJ Case Reports CP*. 1 de marzo de 2021;14(3):e241375.
233. Malik MI, Fox N, Chopra A, Hughes HY, Washburn R, Huggins JT. Positive pleural fluid RT-PCR for virus detection in SARS-CoV-2 pneumonia. *QJM: An International Journal of Medicine*. 1 de diciembre de 2020;113(12):888-9.
234. Halushka MK, Vander Heide RS. Myocarditis is rare in COVID-19 autopsies: cardiovascular findings across 277 postmortem examinations. *Cardiovascular Pathology*. enero de 2021;50:107300.
235. Puntmann VO, Martin S, Shchendrygina A, Hoffmann J, Ka MM, Giokoglu E, et al. Long-term cardiac pathology in individuals with mild initial COVID-19 illness. *Nat Med*. octubre de 2022;28(10):2117-23.
236. Chan KW, Hung IFN, Tsang OTY, Wu TC, Tso EYK, Lung KC, et al. Mass Screening Is Associated with Low Rates of Acute Kidney Injury among COVID-19 Patients in Hong Kong. *Am J Nephrol*. 2021;52(2):161-72.
237. Chen D, Li X, Song Q, Hu C, Su F, Dai J, et al. Assessment of Hypokalemia and Clinical Characteristics in Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wenzhou, China. *JAMA Netw Open*. 11 de junio de 2020;3(6):e2011122.
238. Weir MR, Rolfe M. Potassium homeostasis and renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors. *Clin J Am Soc Nephrol*. marzo de 2010;5(3):531-48.
239. Tadic M, Nita N, Schneider L, Kersten J, Buckert D, Gonska B, et al. The Predictive Value of Right Ventricular Longitudinal Strain in Pulmonary Hypertension, Heart Failure, and Valvular Diseases. *Frontiers in Cardiovascular Medicine* [Internet]. 2021 [citado 7 de noviembre de 2022];8. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcvm.2021.698158>
240. Nuzzi V, Castrichini M, Collini V, Roman-Pognuz E, Di Bella S, Luzzati R, et al. Impaired Right Ventricular Longitudinal Strain Without Pulmonary Hypertension in Patients Who Have Recovered From COVID-19. *Circ Cardiovasc Imaging*. abril de 2021;14(4):e012166.
241. Pagnesi M, Baldetti L, Beneduce A, Calvo F, Gramegna M, Pazzanese V, et al. Pulmonary hypertension and right ventricular involvement in hospitalised patients with COVID-19. *Heart*. septiembre de 2020;106(17):1324-31.
242. Tudoran C, Tudoran M, Lazureanu VE, Marinescu AR, Pop GN, Pescariu AS, et al. Evidence of Pulmonary Hypertension after SARS-CoV-2 Infection in Subjects without

- Previous Significant Cardiovascular Pathology. *J Clin Med*. 7 de enero de 2021;10(2):199.
243. Ahmed H, Patel K, Greenwood D, Halpin S, Lewthwaite P, Salawu A, et al. Long-term clinical outcomes in survivors of severe acute respiratory syndrome and Middle East respiratory syndrome coronavirus outbreaks after hospitalisation or ICU admission: A systematic review and meta-analysis. *J Rehabil Med*. 2020;0.
244. Faverio P, Luppi F, Rebora P, D'Andrea G, Stainer A, Busnelli S, et al. One-year pulmonary impairment after severe COVID-19: a prospective, multicenter follow-up study. *Respiratory Research*. 21 de marzo de 2022;23(1):65.
245. Yasin R, Gomaa AAK, Ghazy T, Hassanein SA, Ibrahem RA latif, Khalifa MH. Predicting lung fibrosis in post-COVID-19 patients after discharge with follow-up chest CT findings. *Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine*. 3 de mayo de 2021;52(1):118.
246. Hayden MR. An Immediate and Long-Term Complication of COVID-19 May Be Type 2 Diabetes Mellitus: The Central Role of β -Cell Dysfunction, Apoptosis and Exploration of Possible Mechanisms. *Cells*. 13 de noviembre de 2020;9(11):2475.
247. Moreno-Pérez O, Merino E, Leon-Ramirez JM, Andres M, Ramos JM, Arenas-Jiménez J, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. Incidence and risk factors: A Mediterranean cohort study. *Journal of Infection*. marzo de 2021;82(3):378-83.
248. Halpin SJ, McIvor C, Whyatt G, Adams A, Harvey O, McLean L, et al. Postdischarge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: A cross-sectional evaluation. *J Med Virol*. febrero de 2021;93(2):1013-22.
249. Dennis A, Wamil M, Alberts J, Oben J, Cuthbertson DJ, Wootton D, et al. Multiorgan impairment in low-risk individuals with post-COVID-19 syndrome: a prospective, community-based study. *BMJ Open*. 30 de marzo de 2021;11(3):e048391.
250. Huang S, Zhou Z, Yang D, Zhao W, Zeng M, Xie X, et al. Persistent white matter changes in recovered COVID-19 patients at the 1-year follow-up. *Brain*. 1 de mayo de 2022;145(5):1830-8.
251. Miskowiak K, Johnsen S, Sattler S, Nielsen S, Kunalan K, Rungby J, et al. Cognitive impairments four months after COVID-19 hospital discharge: Pattern, severity and association with illness variables. *European Neuropsychopharmacology*. mayo de 2021;46:39-48.
252. Walle-Hansen MM, Ranhoff AH, Mellingsæter M, Wang-Hansen MS, Myrstad M. Health-related quality of life, functional decline, and long-term mortality in older patients following hospitalisation due to COVID-19. *BMC Geriatr*. diciembre de 2021;21(1):199.
253. Baker HA, Safavynia SA, Evered LA. The 'third wave': impending cognitive and functional decline in COVID-19 survivors. *British Journal of Anaesthesia*. enero de 2021;126(1):44-7.

254. Tam MT, Dosso JA, Robillard JM. The Impact of a Global Pandemic on People Living with Dementia and Their Care Partners: Analysis of 417 Lived Experience Reports. *JAD*. 23 de marzo de 2021;80(2):865-75.

TABLAS Y FIGURAS

RELACIÓN DE TABLAS INCLUIDAS EN EL TEXTO

Tabla 1. Evolución semestral de casos y defunciones por COVID-19 a nivel mundial.

Tabla 2: Evolución semestral de casos y defunciones por COVID-19 en España.

Tabla 3. Interpretación de las pruebas diagnósticas de la infección por SARS-Cov-2. Adaptada de Soldevila et al 2021. (75)

Tabla 4. Biomarcadores analíticos y significación clínica en la COVID-19. Adaptada de Battaglini et al. 2022.(82)

RELACIÓN DE FIGURAS INCLUIDAS EN EL TEXTO

Figura 1. Árbol filogenético subfamilia orthocoronavirinae. Tomada de Shereen et al. 2020 (6)

Figura 2. Línea temporal inicial de la COVID 19, diciembre 2019 -marzo de 2020.

Figura 3. Árbol filogenético betacoronavirus. Tomada de Kirtipal et al. 2020 (28)

Figura 4. Estructura SARS-Cov 2. Tomado de Ruiz-Bravo et al. 2020 (39)

Figura 5 A). Esquema de la estructura primaria de la proteína S. **Figura 5 B).** Crioestructura virtual de la proteína S en estado cerrado y abierto. Tomadas de Wang et al (2020) (40)

Figura 6. Mecanismo de infección por el SARS-Cov 2. Tomado de Sanz et al. 2021 (41)

Figura 7 A). Vía de señalización de los patrones de reconocimiento de patógenos (izquierda). **Figura 7 B).** Respuesta inmune mediante los INF I y III ante estímulo viral (derecha). Adaptadas de Martin-Sanchez et al. 2019 (52) y de Ashayeri et al 2021 (53)

Figura 8. Visión esquemática de la respuesta inmunitaria adaptativa ante estímulo viral. Adaptado de Chen et al. 2022(51)

Figura 9. Mapa mundial de casos de COVID 19. Tomada de WHO Coronavirus (COVID 19) Dashboard (61)

Figura 10. Estratificación del riesgo de contagiosidad según los ciclos de la PCR. Tomado de Serrano-Cumplido et al. 2021. (73)

Figura 11. Afectación extrapulmonar y complicaciones por la COVID-19. Adaptada de Zheng KI et al 2020.(86)

Figura 12. Visión esquemática de las vías de la coagulación.

Figura 13. Frecuencia de los síntomas relacionados con el *síndrome long COVID* .Tomado de guía clínica para la atención al paciente *long COVID/COVID* persistente de la SEMG(150)

ANEXO



ANEXO X. INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS

D. Cristóbal Martínez Delgado, Secretario del Comité Ético de Investigación con Medicamentos de la Gerencia de Atención Integrada de Alcázar de San Juan,

CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado la siguiente propuesta de Ensayo Clínico:

Título: "Identificación de perfiles pronósticos y determinantes de la evolución clínica en Covid-19. Estudio retrospectivo basado en registros de práctica clínica".

Código interno: **142-C**

Clasificación AEMPS: sin clasificación

Versión protocolo evaluado: sin versión/fecha

Inv. Principal: **Dr Modesto Maestro Muñiz**

Servicio: Medicina Interna.- Hospital General de Tomelloso (Ciudad Real).

A la reunión del día 27 de mayo de 2020 , Acta nº 04 asistieron los siguientes miembros del CEIm:

1. Asisten:

Presidente: D. Oscar Herráez Carrera (Laboratorio)

Vicepresidente: Dr. Ramón Garrido Palomo (Pediatra)

Secretario: D. Cristóbal Martínez Delgado (Farmacólogo Clínico GAICR).

Vocales:

D^a. Inmaculada Herrera Mateos (Suministros/Apoyo Administrativo)

D. Ángel Arinero Arinero (Asesoría jurídica)

D. Ángel Arias Arias (IDF).

D^a. Isabel Muñoz Carreras (Farmacia)

D^a. María Luisa Moreno (Farmacia)

D^a Concepción Villafañe García (Urgencias)

D. Alipio Lara Olivares (Jubilado- Exdirector de la Estación Enológica de Alcázar)

D. Francisco Javier Cortina (Cirujano)

2. Se excusan:

D. José Fernández Fernández (Director Estación Viticultura y Enología)

D^a. Carmen Román Ortiz (Medicina Preventiva)

D^a. M^a Ángeles Asencio (Microbiología)

D. Laureano Gómez González (Atención Primaria)

D. Antonio Gigante León (Resp. Formación Enfermería)

Invitado: D. Oscar Talavera (Gerente GAI Alcázar S. Juan)

Y considera que:



Que este Comité cumple la legislación española vigente en este ámbito de aplicación, así como las normas ICH y las Normas de Buena Práctica Clínica.

Se cumple los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos de los estudios y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.

La capacidad del investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

Son adecuados tanto el procedimiento para obtener el consentimiento informado, como la compensación prevista para los sujetos, por los daños que pudieran derivarse de su participación en el ensayo.

El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con respecto a los postulados éticos.

Y que el Comité acepta que dicho ensayo clínico sea realizado por D. Modesto Maestre Muñiz, como investigador principal.

Lo que firmo en Alcázar de San Juan, a _27 de mayo de 2020



Dr. Cristóbal Martínez Delgado
SECRETARIO DEL C.E.I.m.



ANEXO IX. MODELO DE INTERCOMUNICACIÓN DEL CEIM

De: EL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN Y DEL MEDICAMENTO DE LA GERENCIA DE ATENCIÓN INTEGRADA DE ALCÁZAR DE SAN JUAN

A: °° **INVESTIGADOR**
°° PROMOTOR

El Comité Ético de Investigación y del Medicamento de la Gerencia de Atención Integrada de Alcázar de San Juan, en su reunión del día 27 de mayo de 2020, Acta número 04.

Acordó la:

- °° **APROBACIÓN DEFINITIVA**
- °° DENEGACIÓN DEFINITIVA
- °° SOLICITUD DE ACLARACIONES

Del Ensayo Clínico descrito a continuación:

Título: **"Identificación de perfiles pronósticos y determinantes de la evolución clínica en Covid-19. Estudio retrospectivo basado en registros de práctica clínica"**.

Código interno: 142-C

Clasificación AEMPS: sin clasificación

Versión protocolo evaluado: sin versión/fecha

Inv. Principal: Dr Modesto Maestre Muñiz

Servicio: Medicina Interna.- Hospital General de Tomelloso (Ciudad Real).

En Alcázar de San Juan, a 27 de mayo de 2020



Dr. Cristóbal Martínez Delgado
SECRETARIO DEL C.E.I.m.

Un poco más de persistencia, un poco más de esfuerzo, y lo que parecía irremediablemente un fracaso puede convertirse en un éxito glorioso (Elbert Hubbard)