

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
CENTRO UNIVERSITARIO DE ORIENTE
MÉDICO Y CIRUJANO

ABORDAJE DEL SÍNDROME POST COVID-19 EN PACIENTES
ADULTOS



OLGA MARÍA VILLEDA RAMOS

CHIQUMULA, GUATEMALA, JULIO 2022

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
CENTRO UNIVERSITARIO DE ORIENTE
MÉDICO Y CIRUJANO

ABORDAJE DEL SÍNDROME POST COVID-19 EN PACIENTES
ADULTOS

TRABAJO DE GRADUACIÓN

Sometido a consideración del Honorable Consejo Directivo

Por

OLGA MARÍA VILLEDA RAMOS

Al conferírsele el título de

MÉDICA Y CIRUJANA

En el grado académico de

LICENCIADA

CHIQUMULA, GUATEMALA, JULIO 2022

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
CENTRO UNIVERSITARIO DE ORIENTE
MÉDICO Y CIRUJANO**



**RECTOR
M.A. WALTER RAMIRO MAZARIEGOS BIOLIS**

CONSEJO DIRECTIVO

Presidente:	Ing. Agr. Edwin Filiberto Coy Cordón
Representante de Profesores:	M. Sc. Mario Roberto Díaz Moscoso
Representante de Profesores:	M. Sc. Gildardo Guadalupe Arriola Mairén
Representante de Graduados:	Ing. Agr. Henry Estuardo Velásquez Guzmán
Representante de Estudiantes:	A. T. Zoila Lucrecia Argueta Ramos
Representante de Estudiantes:	Br. Juan Carlos Lemus López
Secretaria:	M. Sc. Marjorie Azucena González Cardona

AUTORIDADES ACADÉMICAS

Coordinador Académico:	M. A. Edwin Rolando Rivera Roque
Coordinador de Carrera:	M. Sc. Ronaldo Armando Retana Albanés

ORGANISMO COORDINADOR DE TRABAJOS DE GRADUACIÓN

Presidente:	Ph. D. Rory René Vides Alonzo
Secretario:	M. Sc. Christian Edwin Sosa Sancé
Vocal:	M. Sc. Carlos Iván Arriola Monasterio
Vocal y Revisor:	M. Sc. Edvin Danilo Mazariegos Albanés

Chiquimula, julio de 2022

Señores

Miembros Consejo Directivo

Centro Universitario de Oriente

Universidad de San Carlos de Guatemala

Chiquimula, Ciudad

Respetables señores:

En cumplimiento de lo establecido por los estatutos de la Universidad de San Carlos de Guatemala y el Centro Universitario de Oriente, presento a consideración de ustedes, el trabajo de graduación titulado **“ABORDAJE DEL SÍNTROME POST COVID-19 EN PACIENTES ADULTOS”**. El tema desarrollado plantea describir el abordaje adecuado que se debe de dar en los pacientes adultos que presentan síndrome post COVID-19.

Como requisito para conferírseme el título de Médica y Cirujana en grado académico de Licenciatura.

Atentamente

“ID Y ENSEÑAD A TODOS”



Olga María Villeda Ramos

Carné 201542598

Chiquimula, julio de 2022

Señor director

Ing. Agr. Edwin Filiberto Coy Cordón

Centro Universitario de Oriente

Universidad de San Carlos de Guatemala

En atención a la designación efectuada por la comisión de Trabajos de Graduación para asesorar a la Bachiller en ciencias y letras, Olga María Villeda Ramos, carné 2015 42598 en el trabajo de graduación titulado “**ABORDAJE DEL SÍNTROME POST COVID-19 EN PACIENTES ADULTOS**”, tengo el agrado de dirigirme a usted para informarle que he procedido a revisar y orientar a la mencionada sustentante, sobre el contenido de la presente monografía.

En este sentido, el tema de desarrollo plantea describir acerca del manejo y tratamiento que se debe dar en los pacientes adultos con síndrome post agudo COVID-19, por lo que en mi opinión reúne los requisitos exigidos por las normas pertinentes, razón por la cual recomiendo su aprobación para proceder a la fase subsiguiente.

Dr. Luis R. Lorenzo F.
Médico y Cirujano
Colegiado 20,361



Dr. Luis Roberto Lorenzo Fernández

Médico y Cirujano

Colegiado 20,361



Chiquimula, 02 de junio del 2022
Ref. MYC-08-2022

Ing. Agr. Edwin Filiberto Coy Cordón
Director
Centro Universitario de Oriente CUNORI

Reciba un cordial saludo de la Coordinación Carrera de Médico y Cirujano del Centro Universitario de Oriente deseándole éxitos y bendiciones en su diaria labor.

Por medio de la presente es para notificarle que la estudiante: **OLGA MARÍA VILLEDA RAMOS** identificada con el número de carné 201542598, quien ha finalizado la Monografía de Compilación del Trabajo de Graduación denominado **“ABORDAJE DEL SÍNDROME POST COVID-19 EN PACIENTES ADULTOS”**, fue asesorada por el Dr. Luis Roberto Lorenzo, Colegiado 20,361 quien avala el estudio de manera favorable.

Considerando que el estudio cumple con los requisitos establecidos en el Normativo de Trabajo de Graduación de la Carrera de Médico y Cirujano del Centro Universitario de Oriente CUNORI, se autoriza su aprobación para ser discutido en el Examen General Público previo a otorgársele el Título de Médica y Cirujana en el grado de Licenciada.

Sin otro particular, atentamente.

“Id y Enseñad a Todos”

Ph.D. Rory René Vides Alonzo
-Presidente del Organismo Coordinador de Trabajos de Graduación-
Carrera de Médico y Cirujano-CUNORI





Chiquimula 6 de julio del 2022
Ref. MYC-50-2022

Ing. Agr. Edwin Filiberto Coy Cordón
Director
Centro Universitario de Oriente CUNORI

Reciba un cordial saludo de la Coordinación Carrera de Médico y Cirujano del Centro Universitario de Oriente deseándole éxitos y bendiciones en su diaria labor.

Por medio de la presente es para notificarle que la estudiante **OLGA MARÍA VILLEDA RAMOS** identificada con el número de carné 201542598 ha finalizado la Monografía de compilación del Trabajo de Graduación denominado “**ABORDAJE DEL SÍNDROME POST COVID-19 EN PACIENTES ADULTOS**”, estudio asesorado por Dr. Luis Roberto Lorenzo, colegiado 20,361 el profesional extiende el oficio respectivo donde avala el estudio de manera favorable.

Considerando que el estudio cumple con los requisitos establecidos en el Normativo de Trabajo de Graduación de la Carrera de Médico y Cirujano del Centro Universitario de Oriente CUNORI, se autoriza su aprobación para ser discutido en el Examen General Público previo a otorgársele el Título de Médica y Cirujana en el grado de Licenciada.

Sin otro particular, atentamente.

“Id y Enseñad a Todos”



MSc. Ronaldo Armando Retana Albanés
-Coordinador-
Carrera de Médico y Cirujano-CUNORI-

EL INFRASCRITO DIRECTOR DEL CENTRO UNIVERSITARIO DE ORIENTE DE LA UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA, POR ESTE MEDIO **HACE CONSTAR QUE:** Conoció el Trabajo de Graduación que efectuó la estudiante **OLGA MARÍA VILLEDA RAMOS** titulado **“ABORDAJE DEL SÍNDROME POST COVID-19 EN PACIENTES ADULTOS”**, trabajo que cuenta con el aval de el Revisor y Coordinador de Trabajos de Graduación, de la carrera de Médico y Cirujano. Por tanto, la Dirección del CUNORI con base a las facultades que le otorga las Normas y Reglamentos de Legislación Universitaria **AUTORIZA** que el documento sea publicado como **Trabajo de Graduación** a Nivel de Licenciatura, previo a obtener el título de **MÉDICA Y CIRUJANA**.

Se extiende la presente en la ciudad de Chiquimula, el veintidós de julio de dos mil veintidós.

“ID Y ENSEÑAR A TODOS”




Ing. Agr. Edwin Filiberto Coy Cordón
DIRECTOR
CUNORI - USAC

AGRADECIMIENTOS

A DIOS

A MIS PADRES

A MIS HERMANOS

A MIS FAMILIARES

A MIS AMIGOS

A MIS CATEDRÁTICOS

A MIS PADRINOS DE GRADUACIÓN

AL CORDINADOR DE LA CARRERA Y CATEDRÁTICO

Dr. Ronaldo Armando Retana Albanés

A LOS REVISORES Y CATEDRÁTICOS

Ph.D. Rory René Vides Alonzo

M.Sc. Christian Edwin Sosa Sancé

M.Sc. Carlos Iván Arriola Monasterio

Dr. Edvin Danilo Mazariegos Albanés

A MI ASESOR

Dr. Luis Roberto Lorenzo Fernández

A LA UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

AL CENTRO UNIVERSITARIO DE ORIENTE

AL HOSPITAL REGIONAL DE ZACAPA Y SU PERSONAL

A LA PERLA DE ORIENTE CHIQUIMULA

ACTO QUE DEDICO

A DIOS: Por ser mi guía en todo momento. Por darme la vida y salud hasta el día de hoy. Por permitirme este día cumplir un propósito más en mi vida, porque a pesar de lo difícil que ha sido el camino me ha brindado la fortaleza, paciencia, determinación, sabiduría, entendimiento y amor incondicional para lograrlo.

A MIS PADRES: Carlos Martín Villeda Recinos y Mayra Elizabeth Ramos, por el amor y apoyo que me han brindado en cada momento, porque a pesar de la distancia nunca dejaron de estar pendientes de mí, por alegrar mis fines de semana con sus visitas y velar siempre que nada me faltara. Gracias por todos los sacrificios que han hecho por mí y por los valores que me han inculcado. Este logro es para ustedes.

A MIS HERMANOS: Ana Sofía y Carlos Javier, por ser mi ejemplo, por el apoyo y amor brindado siempre a pesar del tiempo que estuvimos separados. Gracias por estar conmigo en los buenos y malos momentos. Espero que cada uno de nosotros logremos todos nuestros propósitos.

A MIS TÍOS Y PRIMOS: Gracias por todo su cariño, el apoyo brindado, y por estar siempre pendientes de mí.

A MIS AMIGOS: Karen Yvin, Andrea, Lorena, Ana Lucía, Nery, Normisabel y Álvaro, por su amistad incondicional, los momentos compartidos, los consejos de vida, apoyo moral, porque hicieron que mi vida estudiantil y hospitalaria estuviera llena de buenos momentos y bonitas experiencias.

A MI ASESOR: Dr. Luis Roberto Lorenzo por haber sido parte importante en mi formación como médico, por sus consejos, el apoyo brindado, por la asesoría en el desarrollo de este trabajo de graduación y por enseñarme a ser mejor persona cada día.

A MIS CATEDRÁTICOS: Gracias por su dedicación, paciencia y enseñanzas brindadas en todos estos años.

A MIS COMPAÑEROS: Gracias a cada uno por tantos buenos momentos compartidos durante la carrera y más allá del vínculo académico, por su amistad.

A LA PERLA DE ORIENTE CHIQUIMULA: Por abrirme las puertas y permitirme culminar mi formación profesional, crear tanto recuerdo que siempre perdurará conmigo.

ABORDAJE DEL SÍNDROME POST COVID-19 EN PACIENTES ADULTOS

Olga M. Villeda Ramos¹, Dr. Luis R. Lorenzo², M. Sc. Ronaldo A. Retana³, Ph.D. Rory R. Vides⁴, M. Sc. Carlos I. Arriola⁴, M. Sc. Christian E. Sosa⁴, Dr. Edwin D. Mazariegos⁴, Universidad de San Carlos de Guatemala, Centro Universitario de Oriente, CUNORI, finca el Zapotillo, Zona 5 Chiquimula tel. 78730300 ext. 1207.

RESUMEN

El Síndrome Post COVID-19 está caracterizado por la persistencia de síntomas clínicos más allá de las cuatro semanas posteriores al inicio de los síntomas agudos, y continúa por una duración aún no caracterizada; pudiéndose presentar en cualquier paciente con diagnóstico previo de COVID-19, independientemente de la gravedad de la enfermedad inicial. Es un trastorno multisistémico que comúnmente puede afectar cualquier órgano provocando manifestaciones clínicas como disnea, fatiga, pérdida de la función olfativa y gustativa, tos, cefalea, artralgias y mialgias, dolor torácico y trastornos cognitivos y mentales; es importante dar un abordaje apropiado para estos pacientes. Para el desarrollo del estudio se realizó una revisión precisa de bibliografía actualizada, sustentada en fuentes primarias y secundarias; a través de las cuales se determinó que el abordaje de un paciente adulto con Síndrome Post COVID-19 debe ser individualizado y tener un enfoque multidisciplinario; dependiendo de la sintomatología presentada por cada paciente, se debe manejar con especialistas de cada área afectada y hacer los estudios pertinentes, al momento no existe un tratamiento específico y se recomienda tener un manejo a largo plazo centrado en la rehabilitación, fisioterapia, nutrición e intervenciones psicológicas.

Palabras claves: Síndrome Post COVID-19, abordaje, tratamiento

¹Investigador

²Asesor de monografía

³Coordinador de la carrera Médico y Cirujano, CUNORI

⁴Revisores de trabajo de graduación

APPROACH TO POST COVID-19 SYNDROME IN ADULT PATIENTS

Olga M. Villeda Ramos¹, Dr. Luis R. Lorenzo², M. Sc. Ronaldo A. Retana³, Ph.D. Rory R. Vides⁴, M. Sc. Carlos I. Arriola⁴, M. Sc. Christian E. Sosa⁴, Dr. Edwin D. Mazariegos⁴, University of San Carlos of Guatemala, Eastern University Center, CUNORI, Zapotillo farm, Zone 5 Chiquimula tel. 78730300 ext. 1207.

ABSTRACT

Post COVID-19 syndrome is characterized by the persistence of clinical symptoms beyond four weeks after the onset of acute symptoms, and continues for an as yet uncharacterized duration; it can occur in any patient previously diagnosed with COVID-19, regardless of the severity of the initial illness. It is a multisystemic disorder that can commonly affect any organ causing clinical manifestations such as dyspnea, fatigue, loss of olfactory and gustatory function, cough, headache, arthralgias and myalgias, chest pain and cognitive and mental disorders; it is important to give an appropriate approach to these patients. For the development of the study a precise review of updated bibliography was carried out, supported by primary and secondary sources; through which it was determined that the approach to an adult patient with Post COVID-19 Syndrome should be individualized and have a multidisciplinary approach; depending on the symptomatology presented by each patient, it should be managed with specialists in each affected area and make the relevant studies, at the moment there is no specific treatment and it is recommended to have a long-term management focused on rehabilitation, physiotherapy, nutrition and psychological interventions.

Key words: Post COVID-19 Syndrome, approach, treatment

¹Researcher

²Monograph advisor

²Coordinator of the Medical and Surgeon career, CUNORI

⁴Graduate work reviewers

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	i
I. JUSTIFICACIÓN	1
II. OBJETIVOS	1
a. Objetivo general	1
b. Objetivos específicos	1
III. PLAN DE CONTENIDO	4
CAPÍTULO I	4
COVID-19	4
1.1 Definición	4
1.2 Epidemiología	4
1.3 Estructura genómica y características biológicas	5
1.4 Transmisión	7
1.5 Fisiopatología	8
1.5.1 Mecanismo de entrada celular y tropismo celular	8
1.5.2 Tormenta de citoquinas	9
1.5.3 Hipercoagulabilidad y endotelopatía	10
1.6 Manifestaciones clínicas	11
1.7 Diagnóstico	13
1.7.1 Cambios imagenológicos encontrados en el COVID-19	13
1.7.2 Detección viral	14
1.8 Tratamiento	14
CAPÍTULO II	16
SÍNDROME POST COVID-19	16
2.1 Definición	16
2.2 Consideraciones generales	16
2.3 Clasificación	19
2.4 Fisiopatología	21
2.4.1 Sistema Inmunitario e inflamación patológica	22
2.4.2 Secuelas o daño a múltiples órganos	25
2.5 Factores de riesgo	30

2.5.1 Características clínicas	30
2.5.2 Biomarcadores	31
2.6 Manifestaciones clínicas	32
2.6.1 Manifestaciones clínicas por sistemas	33
CAPÍTULO III	42
ABORDAJE DEL SÍNDROME POST COVID-19	42
3.1 Consideraciones generales	42
3.2 Tratamiento y manejo según sistemas afectados	43
3.2.1 Pulmonar	43
3.2.2 Cardiovascular	45
3.2.3 Hematológico	47
3.2.4 Neurosiquiátrico	48
3.2.5 Olfato y gusto	49
3.2.6 Gastrointestinal	49
3.3 Tratamientos farmacéuticos	50
3.4 Rehabilitación	51
IV. CONCLUSIONES	4
V. RECOMENDACIONES	54
VI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	55

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla		Página
1	Rango de síntomas de COVID-19 reportados por la CDC	12
2	Mecanismos que contribuyen a la fisiopatología del Síndrome Post COVID-19	22

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura		Página
1	Estructura del SARS- CoV-2	7
2	Cronología del COVID 19 según la carga viral y el tiempo desde el inicio de los síntomas	19

LISTADO DE ABREVIATURAS

6MWT	Prueba de la marcha de 6 minutos
CDC	Centro de Control y Prevención de Enfermedades
COVID-19	Coronavirus disease 2019
ECA 2	Enzima convertidora de angiotensina 2
EMG	Electromiografía
ME/SFC	Encefalomiелitis miálgica/Síndrome de Fatiga Crónica
NIH	Institutos Nacionales de Salud
OMS	Organización Mundial de la Salud
PCR	Reacción de Cadena Polimerasa
PFT	Pruebas de Función Pulmonar
POPV	Pérdida olfativa post infecciosa o post viral
POTS	Síndrome de taquicardia ortostática postural
RAAS	Sistema Renina Angiotensina Aldosterona
SARS-CoV-2	Virus del síndrome respiratorio agudo severo tipo 2
SDRA	Síndrome de dificultad respiratoria aguda
TMPRSS2	Serina Proteasa Transmembrana
TPO	Taquicardia postural ortostática

INTRODUCCIÓN

El COVID-19 es principalmente una enfermedad viral respiratoria causada por el nuevo coronavirus SARS-CoV-2. Ha tenido un efecto sin precedentes en la salud mundial desde su descubrimiento en Wuhan, China, en diciembre de 2019. Es la tercera infección mortal por coronavirus del siglo XXI que ha demostrado ser significativamente más letal que sus predecesores, y la cantidad de pacientes infectados y muertes sigue aumentando a diario (Joshee et al. 2022).

La forma aguda de la enfermedad suele cursar con un cuadro clínico primariamente respiratorio, ahora se reconoce como una enfermedad multiorgánica con un amplio espectro de manifestaciones. De manera similar a los síndromes virales post agudos descritos en sobrevivientes de otras epidemias virulentas de coronavirus, cada vez hay más informes de efectos persistentes y prolongados después del COVID-19 agudo (Nalbandian et al. 2021).

El Síndrome Post COVID-19 es un síndrome caracterizado por la persistencia de síntomas clínicos más allá de las cuatro semanas después de la infección inicial. (Chippa et al. 2022). Esta enfermedad no se comprende bien, ya que afecta a los sobrevivientes de COVID-19 en todos los niveles de gravedad de la enfermedad. Las últimas estimaciones sugieren que entre el 10 y el 20 % de los pacientes con SARS-CoV-2 que pasan por una fase sintomática aguda experimentan los efectos de la enfermedad más allá de las 4 semanas posteriores al diagnóstico (Nalbandian et al. 2021).

La comprensión del COVID-19 progresa constantemente, actualmente aún hay estudios en curso que permitirán entender mejor los efectos a largo plazo que esta enfermedad ocasiona. El Síndrome Post COVID-19 se ha vuelto un desafío y cada vez es más común a medida que la pandemia evoluciona, provocando diversas repercusiones en la salud de la población afectada y un aumento de la demanda de atención en los servicios de salud; es por eso que es importante tener una comprensión integral de la fisiopatología, factores de riesgo, manifestaciones clínicas que este provoca, para poder brindar un abordaje multidisciplinario

adecuado a cada paciente, prevenir daños sistémicos a largo plazo y mejorar la calidad de vida. Siendo evidente que las necesidades de atención médica de los pacientes con Síndrome Post COVID-19 seguirán aumentando en el futuro, se debe tener un mejor manejo de esta crisis de salud compleja y en constante evolución.

I. JUSTIFICACIÓN

La enfermedad del COVID-19 ha tenido un gran impacto a nivel mundial provocando una morbilidad y mortalidad significativas al igual que un gran impacto en los sistemas de salud. Desde que se identificó los primeros casos de COVID-19 en Wuhan, China en diciembre del 2019 hasta finales de marzo del 2022 se han reportado más de 470 millones de casos confirmados y más de 6 millones de muertes alrededor del mundo siendo Estados Unidos, India y Brasil los países más afectados.

Al inicio de la pandemia no se consideró que el COVID-19 tuviera repercusiones crónicas en la salud de las personas infectadas, pero con el paso del tiempo se observó que los pacientes diagnosticados con la enfermedad de COVID-19 presentaban manifestaciones clínicas persistentes, recurrentes o de nueva aparición, desde semanas hasta meses después de la infección aguda, pudiendo ocurrir en cualquier paciente que haya tenido la enfermedad incluso si la enfermedad inicial fue leve.

Esta condición conocida como Síndrome Post COVID-19 es definida por los expertos como la persistencia de síntomas clínicos más allá de las cuatro semanas desde el inicio de la etapa aguda de la enfermedad; afectando cada vez más a un mayor número de personas a medida que evoluciona la pandemia y creando una mayor necesidad de asistencia médica. A pesar de los múltiples tratamientos actuales para el COVID-19 hasta la fecha ninguno ha demostrado reducir las secuelas o persistencia de los síntomas que afectan múltiples órganos, siendo un problema de salud relevante y un desafío para los servicios de salud, por lo que crea la necesidad de nuevos estudios que ayuden a comprender de mejor manera la naturaleza heterogénea de esta enfermedad a largo plazo.

Por lo que es importante desarrollar un estudio que permita establecer y determinar el abordaje en los pacientes adultos que presentan el Síndrome Post COVID-19, conocer tanto su fisiopatología, factores de riesgo, como las principales manifestaciones clínicas que se presentan, mediante la revisión de fuentes

primarias y secundarias concernientes a dicho tema en una monografía de compilación, con el fin de comprender todos los procesos que esto engloba, actuar de manera apropiada para brindar una adecuada atención médica a la población afectada, e influir de manera favorable en la evolución y la calidad de vida de los pacientes.

I. OBJETIVOS

a) Objetivo general

Describir el abordaje del Síndrome Post COVID 19 en pacientes adultos.

b) Objetivos específicos

1. Explicar los mecanismos fisiopatológicos implicados en el desarrollo del Síndrome Post COVID-19.
2. Mencionar los factores de riesgo que predisponen al desarrollo del Síndrome Post COVID-19.
3. Describir las principales manifestaciones clínicas que se presentan en el Síndrome Post COVID-19 en pacientes adultos.

II. PLAN DE CONTENIDO

CAPITULO I

COVID-19

1.1 Definición

La enfermedad por coronavirus (COVID-19) es una enfermedad infecciosa causada por el virus SARS-CoV-2 (OMS 2021).

En diciembre de 2019, una serie de enfermedades respiratorias atípicas agudas ocurrieron en Wuhan, China. Esto se extendió rápidamente desde Wuhan a otras áreas. Pronto se descubrió que un nuevo coronavirus era el responsable. El nuevo coronavirus fue nombrado como el coronavirus-2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2) debido a su alta homología (~ 80%) al SARS-CoV, que causó el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) y una alta mortalidad durante 2002-2003. Se consideró que el brote de SARS-CoV-2 comenzó originalmente a través de una transmisión zoonótica asociada con el mercado de mariscos en Wuhan, China. Más tarde se reconoció que la transmisión de humano a humano jugó un papel importante en el brote posterior. La enfermedad causada por este virus se denominó Enfermedad por Coronavirus 19 (COVID-19) y la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró una pandemia el 11 de marzo del 2020 (BMJ Best Practice 2021).

1.2 Epidemiología

Tras un brote de un nuevo coronavirus (COVID-19) que se produjo en Wuhan, una ciudad de la provincia de Hubei, en China, se ha producido una rápida propagación a escala comunitaria, regional e internacional, con un aumento exponencial del número de casos y muertes. El 30 de enero del 2020, el Director General de la OMS

declaró que el brote de COVID-19 era una emergencia de salud pública de importancia internacional (ESPII) de conformidad con el Reglamento Sanitario Internacional (2005). El primer caso en la Región de las Américas se confirmó en Estados Unidos el 20 de enero del 2020, seguido de Brasil el 26 de febrero del 2020. Desde entonces, la COVID-19 se ha propagado a los 56 países y territorios de la Región de las Américas (Ria et al. 2021).

Se han informado hasta la fecha 21 de marzo más de 469. 212. 705 casos en todo el mundo, con aproximadamente 6,077,252 de muertes, según la Organización Mundial de la Salud. EE.UU. es el país que presenta el mayor número de infecciones y muertes informadas en el mundo. India, Brasil, Francia y el Reino Unido presentan el mayor número de infecciones después de Estados Unidos (OMS 2021).

En Guatemala fue registrado el primer caso el 13 de marzo de 2020, hasta la fecha se han registrado 815, 776 casos confirmados y 17, 231 muertes (OMS 2021).

En Estados Unidos, los pacientes de mayor edad (≥ 65 años) representaron el 31% de todos los casos, el 45% de los ingresos hospitalarios, el 53% de los ingresos en la unidad de cuidados intensivos y el 80% de las muertes en la primera ola, con la mayor incidencia de resultados graves en los pacientes de ≥ 85 años. Es probable que los amplios rangos de porcentaje estén relacionados con las diferencias en los entornos, las exposiciones, las tasas de transmisión en la comunidad, el estado de los síntomas, el uso de medidas de control de las infecciones y otros factores (BMJ Best Practice 2021).

1.3 Estructura genómica y características biológicas

Como nuevo betacoronavirus, el SARS-CoV-2 comparte un 79 % de identidad de secuencia genómica con el SARS-CoV y un 50 % con el MERS-CoV (Hu et al. 2020).

El análisis filogénico reveló que el SARS-CoV-2 está estrechamente relacionado con los beta-coronavirus. Al igual que otros coronavirus, el genoma del SARS-CoV-

2 es ARN monocatenario de sentido positivo. La longitud del genoma del SARS-CoV-2 es inferior a 30 kb, en los que hay 14 marcos de lectura abiertos (ORF), que codifican proteínas no estructurales (NSP) para la replicación y los procesos de ensamblaje del virus, proteínas estructurales que incluyen espiga (S), envoltura (E), membrana / matriz (M) y nucleocápside (N), y proteínas accesorias (Errecalde et al. 2020).

El virus está encapsulado en forma esférica u ovoide con un diámetro de aproximadamente 60 a 140 nm. La estructura de la región de unión al receptor celular, es muy similar a la del SARS, y se ha demostrado que el virus usa el mismo receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2), para ingresar a las células (Errecalde et al. 2020).

Así mismo, las proteínas estructurales que integran al virus de SARS-CoV-2 son: la proteína S que es una proteína transmembrana que facilita la unión de la envoltura viral a los receptores de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA 2) expresados en las superficies de las células huésped. Funcionalmente, la proteína espiga se compone de subunidades de unión al receptor (S1) y fusión de la membrana celular (S2). La proteína N se une al genoma viral y está involucrada en la replicación del ARN, la formación de viriones y la evasión inmune. La proteína nucleocápside también interactúa con las proteínas nsp3 y M. La proteína M es una de las proteínas más abundantes y bien conservadas en la estructura del virión. Esta proteína promueve el ensamblaje y la brotación de partículas virales a través de la interacción con N y las proteínas accesorias 3a y 7a. La proteína E es el componente más pequeño en la estructura del SARS-CoV-2 que facilita la producción, maduración y liberación de viriones (Mohamadian et al. 2021).

En la figura 1 se presenta la estructura del virus SARS-CoV-2 con sus proteínas estructurales correspondientes.

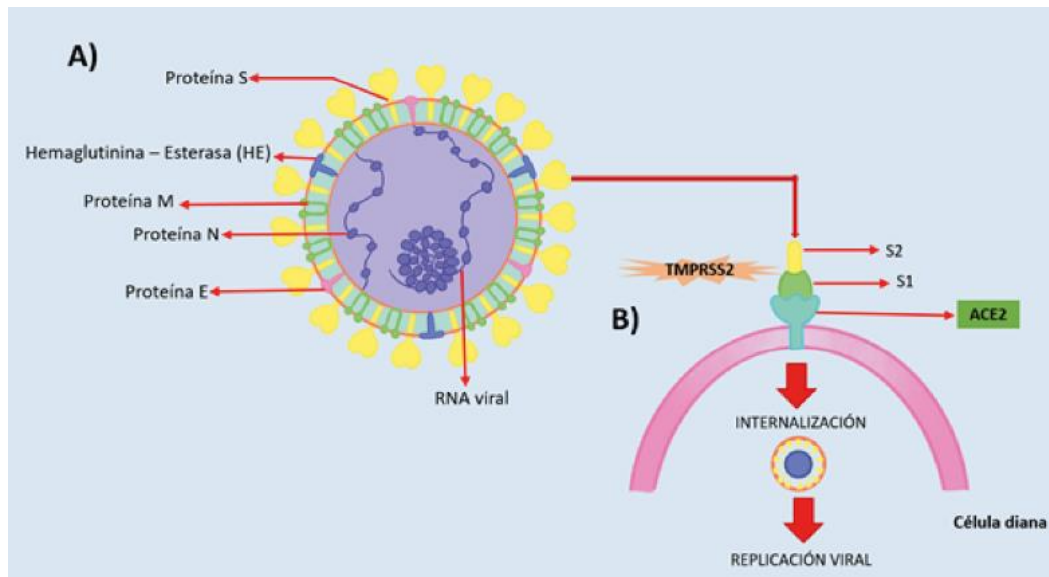


Figura 1. Estructura de SARS-CoV-2. Virus causante de COVID-19 con sus proteínas estructurales correspondientes y el mecanismo de unión de la proteína S al receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA 2)

Fuente: Arandia y Antenzana (2020).

1.4 Transmisión

La vía dominante de transmisión del SARS-CoV-2 es respiratoria (Meyerowitz et al. 2020). Con la evidencia científica acumulada, se considera que SARS-CoV-2 puede transmitirse de persona a persona por diferentes vías, siendo la principal mediante el contacto y la inhalación de las gotas y aerosoles respiratorios emitidos por un enfermo hasta las vías respiratorias superiores e inferiores de una persona susceptible (Ministerio de Sanidad de España 2021).

Las personas también pueden infectarse por contacto indirecto al tocarse los ojos, la nariz o la boca después de tocar superficies u objetos que han sido contaminados por el virus (OMS 2021).

Sin embargo, existe abundante evidencia de que la proximidad es un determinante clave del riesgo de transmisión. El papel de la ventilación en la prevención o promoción de la propagación también destaca la importancia de la transmisión respiratoria (Meyerowitz et al. 2020).

Actualmente no hay evidencia concluyente de fómite o transmisión por contacto directo del SARS-CoV-2 en humanos. (Meyerowitz et al. 2020). Con los métodos de limpieza y desinfección recomendados, la transmisión mediante fómites sería muy poco frecuente (Mondelli et al. 2020).

En cuanto a la transmisión vertical, el COVID-19 materno tiene una baja probabilidad de transmisión al recién nacido. Otras vías de transmisión son muy improbables (Ministerio de Sanidad de España 2021).

1.5 Fisiopatología

1.5.1 Mecanismo de entrada celular y tropismo celular

El SARS-CoV-2 utiliza el mismo receptor que el SARS-CoV, la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA 2) (Hu et al. 2020).

Particularmente, el dominio de anclaje al receptor SARS-CoV-2 se encuentra localizado en la proteína S de la membrana. La proteína S posee dos subunidades: S1 y S2, la primera es la que se une al receptor de la célula huésped al poseer el dominio de anclaje SARS-CoV-2. Al romperse la estabilidad del de la proteína S, se forma un enlace fuerte entre la subunidad S2 y el receptor ECA 2 (Sánchez et al. 2021).

Al igual que otros coronavirus, el SARS-CoV-2 necesita el procesamiento proteolítico de la proteína S para activar la ruta endocítica. Se ha demostrado que las proteasas del huésped participan en la escisión de la proteína S y activan la entrada del SARS-CoV-2, incluyendo la proteasa transmembrana serina proteasa 2

(TMPRSS2), la cathepsina L y la furina. Los datos de secuenciación de ARN unicelular mostraron que TMPRSS2 está altamente expresado en varios tejidos y sitios del cuerpo y se coexpresa con ECA 2 en células epiteliales nasales, pulmones y ramas bronquiales, lo que explica parte del tropismo tisular del SARS-CoV-2 (Hu et al. 2020).

El SARS-CoV-2 no tiene afinidad por otro receptor diana clásico de otros coronavirus como la aminopeptidasa N o el dipeptidil peptidasa 4. Su afinidad por el receptor ECA 2 es peculiar, siendo de diez a veinte veces más fuerte que SARS-CoV, lo que explica su alto poder de contagio (Sánchez et al. 2021).

Además, las células con mayor capacidad receptora son las ECA 2, las que están presentes en los humanos independientemente de la edad o género. Estas se distribuyen a lo largo del organismo, pudiéndose hallar en: la mucosa oral, nasofaríngea, los neumocitos tipo II del alvéolo pulmonar, las células epiteliales estratificadas del esófago, los enterocitos con capacidad de absorción del íleon y del colon, los colangiocitos, las células miocárdicas, las células epiteliales del túbulo proximal renal, las células uroteliales de vejiga, en células endoteliales de vasos arteriales y venosos, cerebro y piel. Ante la sospecha de infección por SARS-CoV-2, la sintomatología en esos aparatos debe ser tomada en cuenta (Sánchez et al. 2021).

1.5.2 Tormenta de citoquinas

Una vez que el ARN de las partículas de SARS-CoV-2 inicia su traducción y transcripción, se generan dos procesos: el primero relacionado con la elevada demanda de fabricación de proteínas virales provocando estrés celular que termina en apoptosis de las células diana; mientras que en el segundo, el ARN viral actúa en un patrón molecular asociado a patógenos, que lo lleva a ser reconocido por las células del sistema inmune, iniciándose la cascada de citoquinas, la activación y migración de neutrófilos (Sánchez et al. 2021).

La respuesta inmune induce la producción incontrolada de citoquinas proinflamatorias (el factor de necrosis tumoral α , interleucina 1β , interleucina 6, interleucina 8, interleucina 12, la proteína 10 inducible por interferón gamma, proteína inflamatoria de macrófagos 1-alfa y la proteína quimioatrayente de monocitos 1). Este fenómeno se le denomina tormenta de citoquinas y se ha vinculado con la génesis de síndrome de distrés respiratorio agudo y de la falla multiorgánica (Sánchez et al. 2021).

Los linfocitos T son activados por las citoquinas: interleucina 1β , proteína 10, interferón gamma y la proteína quimioatrayente de monocitos 1. Una vez que estos se encuentran en el intersticio del órgano el subtipo T CD4 comienzan a liberar de manera descontrolada interleucina 6 y factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF); mientras que, el subtipo T CD8 mantiene solo secreción constante de GM-CSF (Sánchez et al. 2021).

Posteriormente, se reclutan neutrófilos por la liberación de interleucina 8 y 6 a partir de las células epiteliales pulmonares infectadas por partículas de SARS-CoV-2 y por el aumento de los niveles de interleucina 6 desde los linfocitos T y monocitos. El resultado final es la migración de grandes cantidades de células inmunes y liberación de grandes cantidades de citoquinas a nivel local. Aunque, este mecanismo tiene la función de reclutar células para atacar y eliminar partículas virales, el exceso de neutrófilos, linfocitos T y monocitos generan daño tisular inflamatorio. Así, las mismas citoquinas promueven el daño tisular incluso llegando a inducir estados de fibrosis como en el caso de la interleucina 6 y 1β (Sánchez et al. 2021).

1.5.3 Hipercoagulabilidad y endotelopatía

Los pacientes en estado crítico por el COVID-19 padecen estados de trombosis macrovascular y microvascular. Al respecto, se han reportado: tromboembolismo pulmonar, trombosis venosa profunda, trombosis relacionada al catéter,

enfermedad cerebrovascular isquémica, acrosíndromes y síndrome de fuga capilar en órganos como pulmones, riñones y corazón (Sánchez et al. 2021).

De hecho, una de las explicaciones radica en el tropismo por los receptores ECA 2 que poseen las partículas de SARS-CoV-2 los que se han observado en el endotelio de las venas, arterias y células musculares lisas arteriales del cerebro. Esto produce disfunción e inflamación de la microvasculatura que altera el flujo vascular y da inicio a la activación plaquetaria formando trombos (Sánchez et al. 2021).

De igual manera, la hipoxia causa vasoconstricción que reduce el flujo y aumenta el daño endotelial. Además, promueve la alteración de gen de la proteína de respuesta de crecimiento temprano 1, cambiando el fenotipo del endotelio hacia un estado proinflamatorio y procoagulante (Sánchez et al. 2021).

1.6 Manifestaciones clínicas

Entre los pacientes con COVID-19 sintomático, la tos, las mialgias y el dolor de cabeza son los síntomas más comúnmente reportados. Otras características, como diarrea, dolor de garganta y anomalías del olfato o el gusto, también están bien descritas. Los síntomas leves de las vías respiratorias superiores (por ejemplo, congestión nasal, estornudos) parecen ser más comunes con la variante Ómicron (Sánchez et al. 2021).

Cabe resaltar que la neumonía es la manifestación grave más frecuente de la infección, caracterizada principalmente por fiebre, tos, disnea e infiltrados bilaterales en las imágenes torácicas. Aunque algunas características clínicas (en particular los trastornos del olfato o el gusto) son más comunes con COVID-19 que, con otras infecciones respiratorias virales, no hay síntomas o signos específicos que puedan distinguir de manera confiable COVID-19. Sin embargo, el desarrollo de disnea aproximadamente una semana después del inicio de los síntomas iniciales puede sugerir COVID-19 (Kumar et al. 2021).

En la tabla 1 se presenta el rango de síntomas asociados que se ilustró en un informe de más de 370,000 casos confirmados de COVID-19 con estado de síntomas conocidos reportados a los CDC en los Estados Unidos.

Tabla 1. Rango de síntomas de COVID-19 reportados por la CDC

Síntomas	Porcentaje
Tos	50%
Fiebre (subjetiva o >100.4 ° F / 38 ° C)	43%
Mialgia	36%
Dolor de cabeza	34%
Disnea	29%
Dolor de garganta	20%
Diarrea	19%
Náuseas/vómitos	12%
Pérdida del olfato o el gusto, dolor abdominal y rinorrea	<10%

Fuente: BMJ Best Practice (2021)

Aunque no se observa en la mayoría de los pacientes, los síntomas gastrointestinales (por ejemplo, náuseas y diarrea) pueden ser la queja de presentación en algunos pacientes (BMJ Best Practice 2021).

Además, se han descrito signos y síntomas inespecíficos, como caídas, deterioro general de la salud y delirio, en adultos mayores, particularmente en aquellos mayores de 80 años y aquellos con deficiencias neurocognitivas subyacentes (BMJ Best Practice 2021).

De igual manera, se ha descrito también una serie de hallazgos dermatológicos en pacientes con COVID-19. Ha habido informes de erupciones maculopapulares/morbiliformes, urticariales y vesiculares y livedo reticularis transitorio. También se han descrito nódulos de color púrpura rojizo en los dedos

distales similares en apariencia al pernío (sabañones), o "dedos de los pies COVID", principalmente en adolescentes y adultos jóvenes con infección asintomática o leve (BMJ Best Practice 2021).

Así mismo, el COVID-19 también se ha asociado con la afectación del sistema cardiovascular. Además, las manifestaciones neurológicas como el dolor de cabeza, la alteración del estado de conciencia, mareos y enfermedad cerebrovascular aguda también han sido exhibidos por los pacientes. En lo que respecta a la lesión hepática en la COVID-19, se ha sugerido que hay múltiples razones, como la hepatotoxicidad relacionada con los fármacos y el daño inmunomediado, como la tormenta de citoquinas, que desempeñan un papel. En el estudio del desarrollo de eventos tromboticos venosos y arteriales tromboticos venosos y arteriales, la mayoría de los eventos tromboembólicos venosos fueron embolias pulmonares (EP). Por último, la afectación oftalmológica es infrecuente, pero se ha documentado, principalmente como dolor ocular, enrojecimiento y conjuntivitis folicular (Ministerio de Sanidad de España 2021).

1.7 Diagnóstico

1.7.1 Cambios imagenológicos encontrados en el COVID-19

La tomografía computarizada (TAC) de tórax es la técnica de imagen con mayor eficacia para valorar a un paciente con COVID-19 (Sánchez et al. 2021).

Por lo que se puede encontrar cambios característicos en la TAC de tórax como: opacidades de vidrio esmerilado múltiples, bilaterales, posteriores y periféricas con o sin consolidación pulmonar y engrosamiento pleural adyacente al lugar afectado; además de compromiso pulmonar bilateral de distribución periférica con afectación lobar inferior y, en casos graves, sombras infiltrantes (Mohamadian et al. 2021).

No obstante, atendiendo a la falta de accesibilidad a tomografías en diversas partes del mundo, sumado al difícil control de descontaminación de la sala de tomografía y del transporte del paciente, también se recomienda el uso de otras técnicas de imagen más accesibles, como la radiografía anteroposterior de tórax, en la que se buscan cambios similares a los mencionados para la TAC de tórax (Sánchez et al. 2021).

1.7.2 Detección viral

Las pruebas de amplificación de ácido nucleico (NAAT) son los ensayos más sensibles y generalmente se prefieren para detectar infecciones virales tempranas porque la viremia generalmente se observa temprana en el curso de una enfermedad. Los diferentes tipos de ensayos NAAT, como la PCR en tiempo real con transcriptasa inversa (RT-PCR), el ensayo basado en amplificación isotérmica mediada por bucle (RT-LAMP), el microarray y la secuenciación de alto rendimiento se han desarrollado para el diagnóstico rápido y preciso de COVID-19 (Sánchez et al. 2021).

De hecho, la RT-PCR basada en sonda se ha considerado el método estándar de oro para la detección del SARS-CoV-2 y actualmente una de las pruebas más utilizadas en muchos países para detectar a las poblaciones según lo recomendado por la OMS y los CDC (Sánchez et al. 2021).

De igual manera la detección de antígenos y las técnicas inmunológicas se pueden utilizar para un diagnóstico rápido y rentable al mismo tiempo que proporcionan una alternativa a los métodos moleculares (Mohamadian et al. 2021).

1.8 Tratamiento

Inicialmente, al principio de la pandemia, la comprensión de COVID-19 y su manejo terapéutico fue limitada, creando una urgencia para mitigar esta nueva enfermedad

viral con terapias experimentales y reutilización de medicamentos. Desde entonces, debido a los intensos esfuerzos de los investigadores clínicos a nivel mundial, se han logrado avances significativos, lo que ha llevado a una mejor comprensión no solo de COVID-19 y su manejo, sino que también ha resultado en el desarrollo de nuevas terapias y desarrollo de vacunas a una velocidad sin precedentes (Casella et al. 2022).

Según las pautas de los NIH (Institutos Nacionales de Salud), las personas con enfermedad leve son manejables en el entorno ambulatorio con atención de apoyo y aislamiento. Los pacientes con enfermedad moderada por COVID-19 deben ser hospitalizados para un monitoreo cercano al igual que los pacientes con enfermedad grave/crítica por COVID-19 requieren hospitalización (Casella et al. 2022).

Actualmente, hay una variedad de opciones terapéuticas disponibles que incluyen medicamentos antivirales (por ejemplo, molnupiravir, paxlovid, remdesivir), anticuerpos monoclonales anti-SARS-CoV-2 (por ejemplo, bamlanivimab / etesevimab, casirivimab / imdevimab), medicamentos antiinflamatorios (por ejemplo, dexametasona), agentes inmunomoduladores (por ejemplo, baricitinib, tocilizumab) están disponibles bajo la autorización de uso de emergencia emitida por la FDA o que se están evaluando en el manejo de COVID-19 (Casella et al. 2022).

CAPÍTULO II

SÍNDROME POST COVID-19

2.1 Definición

El Síndrome Post COVID-19 es un síndrome caracterizado por la persistencia de síntomas clínicos más allá de las cuatro semanas desde el inicio de los síntomas agudos (Chippa et al. 2022).

Denominado indistintamente también como secuelas a largo plazo del COVID-19, COVID largo, síndrome crónico de COVID-19 (CCS), síndrome post agudo COVID-19 o secuelas post agudas de la infección por SARS-CoV-2 (PASC), es una respuesta inflamatoria del huésped hacia el virus que ocurre aproximadamente 4 semanas después de la infección inicial y continúa por una duración aún no caracterizada (Joshee et al. 2022).

El marco de tiempo de cuatro o más semanas proporciona una aproximación de los efectos que ocurren más allá del período agudo. Las condiciones posteriores al COVID-19 también pueden incluir el desarrollo de síntomas nuevos o recurrentes que ocurren después de que se hayan resuelto los síntomas de la enfermedad aguda (CDC 2021).

El término COVID largo o prolongado obtuvo un amplio reconocimiento entre los grupos de apoyo social y más tarde en las comunidades científicas y médicas. Se utiliza este término desde mayo o junio de 2020 (Jimeno et al. 2021).

2.2 Consideraciones generales

Durante la infección aguda del síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2), responsable de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), los síntomas varían desde formas leves hasta casos críticos y más severos. Aunque

la mayoría de los pacientes con COVID-19 se recuperan por completo, sin secuelas, muchos pacientes pueden continuar experimentando síntomas después de la recuperación de la infección y otros incluso pueden desarrollar nuevos síntomas, el Síndrome Post COVID 19 se ha descrito en pacientes con COVID 19 tanto leve como grave y con independencia de la gravedad de los síntomas en la fase aguda. (Anaya et al. 2021).

Algunos estudios descriptivos realizados durante la primera ola de la pandemia en 2020 señalaron que al menos un 10-20% de los sujetos no se había recuperado por completo pasadas las tres semanas. Se desconoce cuánto tiempo puede durar el período de convalecencia y los motivos de la notable variación de las secuelas entre individuos. Sin embargo, ésta no es una característica única de la COVID-19, ya que otras enfermedades víricas pueden desencadenar síntomas crónicos o persistentes (Jimeno et al. 2021).

De hecho, la discapacidad asociada a los síntomas del Síndrome Post COVID-19 es una de sus principales características, por lo que el impacto que puede tener sobre las unidades asistenciales y de rehabilitación es considerable (Jimeno et al. 2021).

Por su parte, otros autores han desarrollado un marco teórico en el que el paciente con infección por SARS-CoV-2 podría pasar por diferentes etapas durante el curso evolutivo de la enfermedad. A cada uno le atribuyen características fisiopatológicas y/o diagnósticas de laboratorio para definirlos. Por lo tanto, un paciente podría experimentar todas o varias de las etapas a lo largo del tiempo después de la COVID-19 aguda, se puede evolucionar a síntomas residuales que persisten después de la recuperación (convalecencia o COVID-19 en curso), a disfunción orgánica que persiste después de la fase aguda, incluido PICS (síndrome de cuidados intensivos posteriores) y otras secuelas, y desarrollar nuevos síntomas o síndromes (verdadero Síndrome Post COVID-19) (Jimeno et al. 2021).

Sin embargo, otros diagnósticos diferenciales podrían dificultar el diagnóstico de Síndrome Post COVID-19, por ejemplo, con presentaciones atípicas en pacientes

con comorbilidades, eventos adversos de los fármacos utilizados, otros síndromes post infecciosos (infección relacionada con la atención de la salud sobre impuesta o una coinfección bacteriana o viral coexistente) e incluso alteraciones psicológicas relacionadas con el curso de COVID-19. Asimismo, la posibilidad de reinfección (una infección causada por una cepa genéticamente confirmada como diferente de la primera y separada por al menos tres meses del primer evento) podría simular una COVID-19 persistente o incluso síntomas, de duración variable, de reactividad después de recibir vacunas COVID-19 basadas en ARNm, que pueden estimular reacciones sistémicas que incluyen fatiga, dolor de cabeza, mialgia o escalofríos (Jimeno et al. 2021).

Por tanto, probablemente la clave del diagnóstico no sea tanto establecer un marco temporal concreto sino un continuo de síntomas, que pueden ser variables según el individuo, siempre que exista certeza clínica de la ausencia de otro proceso intercurrente que los explique (Jimeno et al. 2021).

Si bien la definición de la línea de tiempo del Síndrome Post COVID-19 está evolucionando, se ha sugerido incluir la persistencia de los síntomas o el desarrollo de secuelas más allá de las 4 semanas desde el inicio de los síntomas agudos de COVID-19, ya que el SARS-CoV-2 con capacidad de replicación no se ha aislado después de 3 semanas (Nalbandian et al. 2021).

Incluso cuando se ha demostrado la detección prolongada de ácido ribonucleico viral (ARN) durante meses, la mediana de duración de la detección viral en muestras respiratorias es de 18 días, y las estimaciones de cuatro semanas para definir la fase aguda de la infección parecen razonables. Y la ventana actual de 12 semanas se basa en una mediana de duración de la desaparición de los síntomas. Es importante señalar que estas definiciones no implican que la enfermedad haya terminado o que las personas se hayan recuperado, sino que la fase aguda de la enfermedad ha terminado (Jimeno et al. 2021).

En la figura 2 se presenta la cronología del COVID-19 según la carga viral presentada desde el inicio de los síntomas y su evolución en el tiempo.

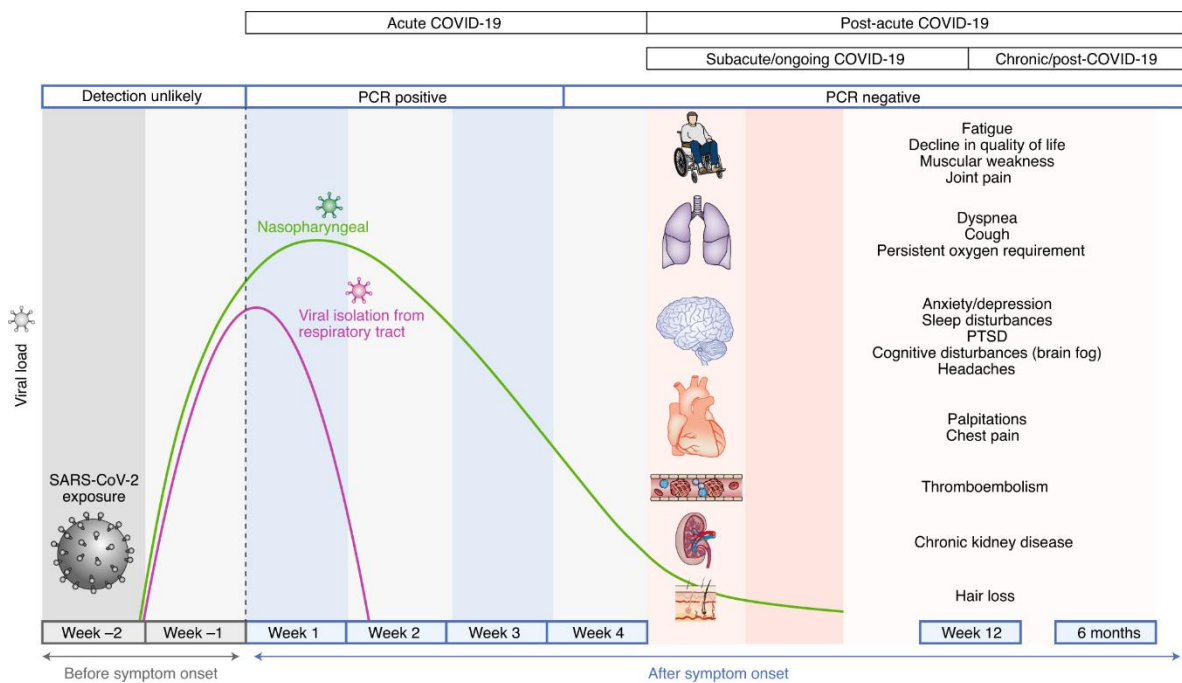


Figura 2. Cronología del COVID 19 según la carga viral y el tiempo desde el inicio de los síntomas

Fuente: Nalbandian et al. (2021)

2.3 Clasificación

Con base en la cronicidad de los síntomas posteriores a la infección por COVID-19, Nalbandian y colaboradores (2021). lo ha clasificado de la siguiente manera:

- **Síntomas subagudos o COVID-19 sintomático persistente** (hasta 12 semanas desde el episodio agudo inicial).
- **Síndrome crónico o post COVID**, síntomas presentes más allá de las 12 semanas. Sin embargo, no debe ser atribuible a un diagnóstico alternativo (Nalbandian et al. 2021).

De igual manera el Grupo Colaborativo Multidisciplinario para el Monitoreo Científico de la COVID-19 (organizado por el Colegio Médico de Barcelona y el Instituto Barcelona para la Salud Global), publicó un documento donde clasifica el Síndrome Post COVID-19 en:

1) COVID-prolongado: persistencia de síntomas (presentes o no al inicio de la infección) después de 4 semanas de infección, diferenciando dentro de él tres fenotipos clínicos: a) permanente (sin cambios evolutivos), b) remisión/recaída (fluctuante, episódico), c) progresivo con lenta mejoría (Cairolí et al. 2021).

2) Secuelas: daños irreversibles a los tejidos después de 12 semanas, que pueden desencadenar distintos grados de disfunción permanente y la correspondiente sintomatología (Cairolí et al. 2021).

Ambos subgrupos de síntomas y signos no son excluyentes, es decir, que la persona puede tener de forma concomitante ambas presentaciones clínicas y presentar a la vez secuelas y COVID-Prolongado (Cairolí et al. 2021).

El Centro para el Control de Enfermedades (CDC, por sus siglas en inglés) ha formulado el término "condiciones posteriores a la COVID-19" para describir los problemas de salud que persisten más de cuatro semanas después de haberse infectado con la COVID-19. Éstos incluyen:

a) **COVID largo o síndrome Post COVID persistente (PPCS)**, que se define como una serie de síntomas que aparecen combinados en diferente proporción, que duran semanas o meses, y pueden afectar también a personas que padecieron COVID leve o que incluso fueron asintomáticos (CDC 2021).

b) **Síntomas consecuencia del daño de múltiples órganos**, consecuencia del daño orgánico establecido tras la enfermedad aguda. Como más frecuentes se hallan los eventos trombóticos, psiquiátricos, neurológicos, pulmonares, cardíacos, renales y reproductivos. Estas manifestaciones probablemente no pertenecerían a un síndrome post infeccioso como tal, puesto que manifiestan un daño orgánico establecido en relación con la fisiopatología de la infección aguda. En esta categoría

se incluyen también el llamado síndrome inflamatorio multisistémico y otras entidades autoinmunes (CDC 2021).

c) **Consecuencias del tratamiento del COVID-19 o de la hospitalización prolongada**, que incluye el síndrome post unidad de cuidados intensivos (post-UCI) o del paciente crítico, y en el que un porcentaje elevado de pacientes presenta fatiga y debilidad muscular grave, polineuropatía del paciente crítico, alteraciones cognitivas (que afectan a la atención sostenida y dividida, la memoria a corto plazo, las funciones ejecutivas y la lentitud en el procesamiento de la información), y síntomas de estrés postraumático, dolor, ansiedad y depresión (CDC 2021).

2.4 Fisiopatología

El Síndrome Post COVID-19 es un trastorno multisistémico que comúnmente afecta los sistemas respiratorio, cardiovascular y hematopoyético. Además, los sistemas neuropsiquiátrico, renal y endocrino también están involucrados en menor medida (Chippa et al. 2022).

Cabe considerar, por otra parte que no se han detectado partículas del virus que se repliquen más allá de las tres semanas del inicio de los síntomas. Sin embargo, el virus podría persistir en santuarios inmunológicos donde el sistema inmunitario tendría dificultades para erradicarlo, dando lugar a una infección latente o crónica, pero hasta el momento no existen evidencias que confirmen esta hipótesis (Carod 2021).

De igual manera los datos emergentes sugieren que los mecanismos causales múltiples y/o sinérgicos pueden ser la base del Síndrome Post COVID-19. Los factores genéticos del huésped, las lesiones preexistentes de los órganos diana del COVID-19 debido a comorbilidades y la propia insuficiencia orgánica aguda del COVID-19, pueden estar involucrados. Además, factores desconocidos o mal definidos pueden influir en la aparición de síntomas prolongados, como circunstancias biopsicosociales relacionadas con el COVID-19 (Jimeno et al. 2021).

En la tabla 2 se muestran los posibles mecanismos que contribuyen a la fisiopatología del Síndrome Post COVID-19.

Tabla 2. Mecanismos que contribuyen a la fisiopatología del Síndrome Post COVID-19

• Toxicidad viral directa
• Daño endotelial y lesión microvascular
• Desregulación del sistema inmunitario y estimulación de un estado hiperinflamatorio
• Hipercoagulabilidad con trombosis in situ y macrotrombosis resultantes
• Mala adaptación de la vía de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA 2)

Fuente: Nalbandian et al. (2021)

2.4.1 Sistema Inmunitario e inflamación patológica

La teoría más apoyada es un proceso autoinmune con una respuesta inmune innata exagerada y activación de citoquinas. La mayoría de los pacientes con COVID-19 grave presentan niveles séricos sustancialmente elevados de citoquinas proinflamatorias, incluidas la interleucina 6, 1-beta, 2, 8, 17, factor estimulante de colonias de granulocitos, factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos, ligando de quimiocina 2 y 10, y el factor de necrosis tumoral alfa, lo que da como resultado la tormenta de citoquinas ahora bien reconocida (Lara et al. 2021).

Por lo tanto, un sistema inmunitario desregulado es relevante, y el efecto causado por la respuesta inmunitaria puede empeorar los síntomas. Varios factores se han asociado a una respuesta inflamatoria sistémica excesiva, entre ellos la exposición a una carga viral elevada, la presencia de comorbilidades y el grado de inmunocompetencia de la persona que padeció COVID-19 (Carod 2021).

En resumidas cuentas, la evidencia sugiere que las formas graves de presentación se caracterizan por una activación inmunitaria patológica innata y una respuesta inmunitaria del huésped exagerada y mal dirigida, a veces como una tormenta de citocinas, que provoca una falla multiorgánica y, por lo tanto, puede provocar la persistencia de los síntomas. También sería posible que las formas autolimitadas difieran de las formas persistentes en su patrón de activación inmunitaria o en la generación de autoanticuerpos. La desregulación de la respuesta inmune también afecta las funciones fisiológicas del endotelio vascular y subyace en muchas de las complicaciones del COVID-19. En consecuencia, la persistencia de mecanismos inflamatorios endoteliales podría mediar en la aparición de síntomas crónicos (Jimeno et al. 2021).

Por consiguiente, la respuesta inflamatoria puede afectar al endotelio de los vasos (endotelitis), el miocardio (miocarditis) y el sistema nervioso central (neuroinflamación), entre otros sistemas. Una respuesta inflamatoria exacerbada puede agravar patologías previas y también favorecer las complicaciones trombóticas. Estudios post mortem han confirmado la presencia de daño endotelial grave, microangiopatía y fenómenos trombóticos, por lo que el daño endotelial y la disfunción endotelial podrían tener un papel adicional (Carodl 2021).

Hay estudios de pacientes con COVID-19 que siguieron siendo positivos para SARS-CoV-2 mediante la prueba de reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (RT-PCR) de transcripción inversa durante hasta tres meses. Por lo tanto, estos estudios demostraron que es posible la persistencia del SARS-CoV-2 en el cuerpo, lo que puede inducir cierto nivel de activación inmunitaria que contribuye a un COVID prolongada (Yong 2021).

Ahora bien, una revisión ha propuesto que la disfunción de las células T puede promover una fisiopatología prolongada de COVID de manera similar en las enfermedades autoinmunes. Por ejemplo, el SARS-CoV-2 podría hacer que las células presentadoras de antígenos presenten antígenos a las células T autorreactivas en un proceso llamado activación del espectador. Esto es consistente con los exámenes de autopsia de pacientes fallecidos con COVID-19 que muestran que los infiltrados en los pulmones y otros órganos estaban enriquecidos con células T CD8+, uno de los mediadores cruciales de las reacciones autoinmunes (Yong 2021).

Las células B también pueden estar involucradas en la autoinmunidad prolongada de COVID. En un estudio que analizó muestras de suero de pacientes hospitalizados con COVID-19, se detectaron autoanticuerpos antifosfolípidos en el 52 % de las muestras, que se asociaron aún más con la hiperactividad de los neutrófilos y resultados clínicos más graves. Otros estudios también han identificado autoanticuerpos contra interferones, neutrófilos, tejidos conectivos, péptidos citrulinados cíclicos y núcleo celular en el 10-50 % de los pacientes con COVID-19, si bien no está confirmado si dichos autoanticuerpos son de larga duración en COVID-19 (Yong 2021).

Además, existe evidencia de que la COVID-19 grave causa linfopenia (es decir, deficiencia de linfocitos de células B y células T) que causa hiperinflamación. Esto se debe a que los linfocitos, en particular las células T, participan en la resolución de la inflamación después de la infección. Después de esto, los metanálisis determinaron la linfopenia y el alto recuento de neutrófilos proinflamatorios como factores de riesgo independientes de la gravedad y mortalidad de COVID-19. Por lo tanto, a medida que se renuevan los linfocitos de células B y T, puede producirse una inflamación elevada de la hiperinflamación no resuelta y contribuir a una COVID prolongada. Además, se ha demostrado que la disminución del número de células T y células B se correlaciona con la eliminación persistente de SARS-CoV-2, lo que puede perpetuar aún más la activación inmunitaria crónica en casos prolongados de COVID (Yong 2021).

De hecho, el aumento de los niveles de marcadores proinflamatorios (p. ej., PCR, IL-6 y dímero D) y la linfopenia se han asociado con una COVID prolongada. Un estudio reciente de casos y controles encontró niveles elevados de biomarcadores proinflamatorios relacionados con el sistema vascular, que se correlacionaron con daño pulmonar, entre pacientes con COVID-19 dados de alta tres meses antes. Sin embargo, también existen otros estudios prolongados de COVID que no encontraron asociación con biomarcadores proinflamatorios. Estos informes implican que la inflamación no resuelta puede explicar solo en parte la fisiopatología de la COVID prolongada (Yong 2021).

2.4.2 Secuelas o daño a múltiples órganos

La disfunción prolongada de órganos tras padecer COVID-19 se ha estudiado en diversos artículos. La afectación multiorgánica también se ha evaluado en pacientes de bajo riesgo que no requirieron hospitalización. En el estudio COVERSCAN, la afectación de un único órgano o de múltiples órganos se detectó en un 70 y un 29%, respectivamente, a los cuatro meses de la infección. El hígado (28%), el corazón (26%), los pulmones (11%) y el riñón (4%) fueron los órganos que tenían una afectación considerada leve (Carod 2021).

a. Pulmones

Todas las fases del daño alveolar difuso se han reportado en la serie de autopsias COVID-19, con daño alveolar difuso fibroproliferativo organizador y focal observado más adelante en el curso de la enfermedad, consistente con otras etiologías del SDRA. También se han observado áreas raras de proliferación de miofibroblastos, fibrosis mural y panal microquístico. Este estado fibrótico puede ser provocado por citoquinas como la interleucina-6 (IL-6) y el factor de crecimiento transformador- β , que se han implicado en el desarrollo de fibrosis pulmonar y puede predisponer a la colonización bacteriana y posterior infección (Nalbandian et al. 2021).

Se han observado microtrombosis vascular pulmonar y macrotrombosis en el 20-30% de los pacientes con COVID-19, que es más alto que en otras poblaciones de pacientes en estado crítico (1-10%). Además, la gravedad de la lesión endotelial y la trombosis generalizada con microangiopatía observada en la autopsia pulmonar es mayor que la observada en el SDRA por influenza (Nalbandian et al. 2021).

Usando una técnica radiológica de gas xenón más avanzada para estudiar la función pulmonar, un estudio descubrió una función de intercambio de gases pulmonar defectuosa entre pacientes dados de alta que tenían COVID-19 moderado en comparación con controles sanos, siendo la reducción en la capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO) la más común. Estos estudios indican colectivamente que la cicatrización pulmonar puede ser una secuela común de COVID-19, que puede ser responsable de la disnea y tos persistentes en pacientes con COVID prolongado (Yong 2021).

b. Corazón

La citotoxicidad directa mediada por virus, la regulación a la baja del receptor ECA 2, la inflamación inmunomediada que afecta el miocardio, el pericardio y el sistema de conducción son los mecanismos más comunes de daño cardiovascular (Chippa et al. 2022).

Además, los pacientes recuperados pueden tener un aumento persistente de la demanda cardiometabólica, como se observó en la evaluación a largo plazo de los sobrevivientes del SARS. Esto puede estar asociado con una reserva cardíaca reducida, el uso de corticosteroides y la desregulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS). La fibrosis miocárdica o cicatrización, y la miocardiopatía resultante de la infección viral, pueden conducir a arritmias de reentrada. COVID-19 también puede perpetuar arritmias debido a un estado catecolaminérgico elevado debido a citoquinas como IL-6, IL-1 y factor de necrosis tumoral- α , que pueden prolongar los potenciales de acción ventricular al modular la expresión del canal iónico de los cardiomiocitos (Nalbandian et al. 2021).

c. Cerebro

Las series de autopsias han demostrado que el SARS-CoV-2 puede causar cambios en el parénquima y los vasos cerebrales, posiblemente por efectos sobre las barreras sangre-cerebro y sangre-líquido cefalorraquídeo, que impulsan la inflamación en las neuronas, las células de apoyo y la vasculatura cerebral (Nalbandian et al. 2021).

Por su parte, la inflamación (una inflamación cerebral crónica de bajo nivel), junto con la capacidad reducida de responder a nuevos antígenos y una acumulación de células T de memoria, puede desempeñar un papel en los efectos persistentes de la COVID-19. Otros mecanismos propuestos incluyen el drenaje linfático disfuncional de los órganos circunventriculares, así como invasión viral en los espacios extracelulares del epitelio olfativo y difusión pasiva y transporte axonal a través del complejo olfativo. Se han encontrado biomarcadores de lesión cerebral, como niveles elevados de cadena ligera de neurofilamentos en sangre periférica, en pacientes con COVID-19, con un aumento más sostenido de las infecciones graves, lo que sugiere la posibilidad de una lesión neuronal más crónica (Nalbandian et al. 2021).

No obstante, actualmente no existe evidencia certera de que el SARSCoV-2 sea capaz de infectar directamente las neuronas, sin embargo, diferentes autopsias han reportado alteraciones en el parénquima cerebral y los vasos cerebrales en pacientes con COVID-19 (Desai et al. 2022).

d. Renal

Las secuelas renales producen particular interés ya que la COVID-19 se ha relacionado con un patrón específico de daño renal, catalogado como nefropatía asociada a COVID-19 (COVAN). El SARS-CoV-2 ha sido aislado de tejido renal y, típicamente, se acompaña de hallazgos compatibles con necrosis tubular aguda. En relación al COVAN, esta condición se caracteriza por la presencia de

glomeruloesclerosis segmentaria que tiende a evolucionar a lesión renal aguda, presuntamente producto de la acción del interferón y la activación de diferentes quimiocinas. Asimismo, la presencia de microtrombos puede comprometer la circulación renal, contribuyendo al establecimiento de la lesión renal (Crook et al. 2021).

e. Endocrino

Las manifestaciones endocrinas en el entorno post agudo de COVID-19 pueden ser consecuencias de lesión viral directa, daño inmunológico e inflamatorio, así como complicaciones iatrogénicas. No hay evidencia concreta de daño duradero a las células pancreáticas β . El déficit primario en la producción de insulina probablemente esté mediado por factores como la inflamación o la respuesta al estrés de la infección, junto con la resistencia periférica a la insulina (Nalbandian et al. 2021).

Por lo tanto, estas complicaciones endocrinas, aunque infrecuentes, se podrían explicar por la presencia de ECA2 en la célula β pancreática. Por otro lado, no hay evidencia concreta de daño persistente a las células β , por lo cual el estado de Diabetes Mellitus asociado a COVID-19 podría ser reversible posterior a la fase aguda, pero se requieren más estudios para confirmar esta hipótesis (Crook et al. 2021).

f. Gastrointestinal

Se ha observado alteración del microbioma intestinal (es decir, disbiosis intestinal) entre pacientes con COVID-19, que persistió durante al menos diez días hasta 30 días después de la resolución de la enfermedad. En estos estudios, la disbiosis intestinal también se correlacionó con una mayor gravedad de la COVID-19 y biomarcadores inflamatorios y una excreción fecal prolongada del SARS-CoV-2. Sin embargo, no está claro si dicha disbiosis intestinal se extiende más allá de los 30 días. A pesar de esta incertidumbre, dado que el intestino está estrechamente

relacionado con el sistema inmunitario, una revisión ha implicado al microbioma intestinal que lo acompaña en numerosas enfermedades relacionadas con la inflamación crónica. También se ha revisado que el microbioma intestinal modula los circuitos de neurotransmisores en el intestino y el cerebro a través del eje microbiota-intestino-cerebro. Por lo tanto, la disbiosis intestinal persistente también puede contribuir a los síntomas gastrointestinales y neurológicos de la COVID prolongada (Yong 2021).

En estudios de autopsia, los hallazgos comunes incluyen esteatosis hepática, congestión hepática, trombosis vascular, fibrosis, inflamación portal e inflamación lobulillar. En los sobrevivientes de COVID-19 con lesión hepática aguda, las anomalías en la función hepática pueden persistir, pero mejorar gradualmente durante semanas o meses (Desai et al. 2022).

g. Hematológico

La coagulopatía asociada a COVID-19 es consistente con un estado hiperinflamatorio e hipercoagulable. Esto puede explicar las tasas desproporcionadamente altas (20-30%) de complicaciones trombóticas en lugar de hemorrágicas en COVID-19 aguda. Los mecanismos de tromboinflamación incluyen lesión endotelial, activación del complemento, activación plaquetaria e interacciones plaquetaria-leucocitaria, trampas extracelulares de neutrófilos, liberación de citoquinas proinflamatorias, interrupción de las vías coagulantes normales e hipoxia, similar a la fisiopatología de los síndromes de microangiopatía trombótica. El riesgo de complicaciones trombóticas en la fase post aguda de COVID-19 probablemente esté relacionado con la duración y la gravedad de un estado hiperinflamatorio, aunque se desconoce cuánto tiempo persiste (Nalbandian et al. 2021).

h. Músculo-esquelético

La fatiga crónica tras una infección viral puede ser el resultado de una falta de comunicación en las vías de respuesta inflamatoria; sin embargo, un estudio

analítico transversal no encontró asociación entre los marcadores proinflamatorios y la fatiga a largo plazo en pacientes con COVID-19 con fatiga persistente. Es probable que una serie de factores centrales, periféricos y psicológicos desempeñen un papel en el desarrollo de la fatiga post COVID-19 (Crook et al. 2021).

Los factores psicológicos y sociales negativos asociados con la pandemia de COVID-19 también se han relacionado con la fatiga crónica. Por último, los factores periféricos como la infección directa por SARS-CoV-2 del músculo esquelético, que resulta en daño, debilidad e inflamación de las fibras musculares y las uniones neuromusculares pueden contribuir a la fatiga. En general, es probable que varios factores y mecanismos desempeñen un papel en el desarrollo de la fatiga post COVID-19 (Crook et al. 2021).

2.5 Factores de riesgo

Se estima que entre el 10% – 20% de los adultos con COVID-19 desarrollarán un Síndrome Post COVID-19. Esta cifra es variable según el estudio clínico considerado (Cairolì et al. 2021).

El Síndrome Post COVID-19 puede producirse en cualquier paciente, independientemente de la gravedad de la infección por SARS-CoV-2. Los pacientes que requirieron hospitalización tienen mayor riesgo de desarrollar un síndrome post-COVID-19. Aún en casos de COVID-19 asintomático (diagnosticado por la presencia de serología positiva para SARS-CoV-2), puede el Síndrome Post COVID-19 desarrollarse (Cairolì et al. 2021).

2.5.1 Características clínicas

En los factores de mayor riesgo para desarrollar Síndrome Post COVID-19 se destacan situaciones como: 1) personas de edad avanzada (no se especifica un

punto de corte, refiriendo algunos trabajos 65 años), 2) presencia de comorbilidades (enfermedad cardiovascular, enfermedad respiratoria previa y obesidad), 3) infección COVID aguda grave o crítica que requirió hospitalización, 4) la coexistencia de más de 5 síntomas durante los primeros 7 días de iniciado el cuadro clínico de la COVID-19 (incrementa el riesgo 3,5 veces de desarrollar un Síndrome Post COVID-19, comparado contra aquellos que presentaron menor carga sintomática al inicio) y 5) el sexo femenino (Cairolí et al. 2021).

2.5.2 Biomarcadores

Se descubrió que los niveles elevados de nitrógeno ureico en sangre (BUN), de dímero D, la interleucina-6 (IL-6) y la PCR son factores de riesgo de disfunción pulmonar entre los sobrevivientes de COVID-19 tres meses después del alta hospitalaria. Los biomarcadores inflamatorios sistémicos (por ejemplo, PCR, procalcitonina y recuento de neutrófilos) también se correlacionaron con anomalías radiológicas del corazón, el hígado y los riñones en un estudio de seguimiento de 2 a 3 meses de pacientes con COVID-19 dados de alta. Otro informe también encontró que la linfopenia se correlacionó con la opresión en el pecho y las palpitaciones cardíacas, mientras que la troponina-1 elevada se correlacionó con la fatiga, entre los pacientes de COVID prolongado. Por lo tanto, los cambios en los niveles de dímero D, CRP y linfocitos parecieron consistentes en algunos estudios y pueden servir como biomarcadores potenciales de COVID prolongado (Yong 2021).

Sin embargo, otros estudios no han encontrado cambios en los biomarcadores proinflamatorios entre los casos de COVID-19 con y sin síntomas persistentes. Tales discrepancias pueden deberse a diferentes métodos de estudio, ya que los estudios difieren en sus características de muestra, puntos finales medidos y recopilación y análisis de datos. Otra razón puede ser la naturaleza heterogénea y recurrente-remitente del COVID prolongado con presentaciones sintomáticas multifacéticas. Esto sugiere la posible participación de múltiples fisiopatologías, y cada tipo posee un conjunto único de biomarcadores que incluso pueden

fluctuar. De hecho, se sabe que los biomarcadores inflamatorios en enfermedades autoinmunes y otras enfermedades inflamatorias crónicas fluctúan según la actividad de la enfermedad y las características del paciente (Yong 2021).

Como concepto general se acepta que todos los pacientes que sufren la infección por COVID-19, ya haya sido asintomática, leve, moderada, grave o crítica, son potencialmente candidatos para desarrollar un Síndrome Post COVID. Por el contrario, para el desarrollo de secuelas se considera como pasibles de riesgo aquellos con cuadros agudos de COVID-19 moderado, grave o crítico que requirieron hospitalización (Cairolì et al. 2021).

2.6 Manifestaciones clínicas

Una revisión identificó que los síntomas más frecuentes del Síndrome Post COVID-19 son fatiga y disnea, tos, trastornos cognitivos y mentales, cefalea, mialgia, dolor torácico y las articulaciones, disfunciones del olfato y el gusto. Entre otros síntomas se encuentran caída del cabello, insomnio, sibilancias, rinorrea, y problemas cardíacos y gastrointestinales. Estos síntomas pueden persistir hasta seis meses y contados después del alta hospitalaria o el inicio de los síntomas. También se han documentado síntomas menos comunes de eritema pernio, escalofríos, enrojecimiento, dolor de oído y deficiencias visuales asociadas con el COVID prolongado (Yong 2021).

En otro estudio, un tercio de los pacientes con Síndrome Post COVID-19 presentaron al menos un síntoma musculoesquelético, respiratorio, gastrointestinal y neurológico simultáneamente. Curiosamente, hubo una reducción en la frecuencia de algunos síntomas agudos informados por los pacientes (Anaya et al. 2021).

Evidentemente, los estudios también han informado diferentes síntomas persistentes en duraciones y frecuencias contrastantes entre los sobrevivientes prolongados de COVID. Esto puede deberse a las distintas características de la muestra y los métodos de recopilación de datos que empleó cada estudio o al hecho de que la COVID prolongada es una condición muy heterogénea. Por lo tanto, las

manifestaciones sintomáticas precisas de la COVID prolongada siguen siendo esquivas y pueden involucrar múltiples subtipos o fenotipos (Fernández et al. 2021).

2.6.1 Manifestaciones clínicas por sistemas

Junto con la sintomatología, se han descrito bien los innumerables efectos del COVID-19 agudo en diferentes sistemas de órganos. La persistencia de la disfunción orgánica más allá de la fase aguda ahora también comienza a ser reportada (Azer 2020).

a. Manifestaciones pulmonares

Si bien es cierto que son los casos con neumonía grave e ingreso en la UCI previas los que más habitualmente presentan estas alteraciones, ocurren también en pacientes con enfermedad leve o moderada. La afección respiratoria post COVID-19 incluye síntomas, alteraciones radiológicas y alteraciones de la función respiratoria (Bouza et al. 2021).

De hecho, los hallazgos más comunes de la TC de pulmón de alta resolución en el post COVID-19 son la persistencia de opacidades en vidrio esmerilado (Chippa et al. 2022).

Cabe resaltar que, los síntomas respiratorios persistentes más comunes son disnea, tos y dolor torácico. Desde las primeras series publicadas, en julio del 2020, la disnea es el síntoma más frecuente, superando el 40%. Esto se ha confirmado en otros estudios más recientes y con cohortes de mayor tiempo de seguimiento. La disnea es más frecuente en aquellos que presentaron insuficiencia respiratoria muy grave, pero también se encuentra presente hasta en el 15% de otros con enfermedad leve o moderada, por lo que podría estar relacionada no solo con una posible alteración ventilatoria o vascular sino también con un componente de debilidad muscular o alteración de la percepción de origen central. También es

habitual la persistencia de tos, superior al 20% y dolor torácico, entre el 5 y el 10% (Bouza et al. 2021).

Alrededor del 6% de los pacientes continúan requiriendo oxígeno suplementario a los 60 días de seguimiento (Chippa et al. 2022).

Otras secuelas como la dependencia de oxígeno, dificultad para desconectarse de la ventilación mecánica o VNI, cambios pulmonares fibróticos, capacidad de difusión disminuida y resistencia reducida son las secuelas pulmonares comunes que se observan en pacientes con Síndrome Post COVID-19 (Chippa et al. 2022).

Los estudios en pacientes con MERS y SARS-CoV-1, realizados tras el cuadro agudo, han mostrado deterioro ventilatorio restrictivo hasta en un 20% de los casos y disminución de la capacidad de ejercicio medida por la prueba de la marcha hasta en un 27%. Estas alteraciones se están confirmando en el seguimiento de pacientes recuperados de COVID-19 (Bouza et al. 2021).

b. Manifestaciones cardiovasculares

Los síntomas cardíacos son una queja común después del alta del hospital después de COVID-19. Carfi et al. describieron dolor torácico en hasta el 21% de los pacientes 60 días después del alta hospitalaria. Las palpitaciones también se han descrito como un síntoma frecuente a los 60 días de seguimiento en hasta el 9% de los pacientes. Fuera de los síntomas cardíacos subjetivos descritos como parte de las consecuencias a largo plazo de la infección por SARS-CoV-2, también ha habido varios resultados observados medibles. Se ha notificado un aumento de la incidencia del síndrome de taquicardia postural (POTS) después de la infección por SARS-CoV-2, con una investigación en curso sobre la prevalencia exacta (Desai et al. 2022).

Así mismo, se pueden presentar otros síntomas clínicos como disnea, fatiga, molestias torácicas inespecíficas, miocarditis, disminución de la reserva cardíaca,

desregulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), disfunción autonómica y arritmias (Chippa et al. 2022).

La mayor parte de los síntomas referidos a medio y largo plazo pueden explicarse por la afección ventilatoria y/o el desacondicionamiento físico. En fase aguda, se ha descrito elevación de troponina y/o arritmias en muchos casos de COVID-19 grave, como sucede en muchas situaciones de sepsis y enfermedad sistémica grave, y se han confirmado unos pocos casos de miocarditis asociada a esta enfermedad, como sucede en otras infecciones virales. Como en ellas, algunos casos podrían evolucionar a una miocardiopatía dilatada, una evolución poco frecuente en adultos. No se ha encontrado un aumento de la incidencia de cardiopatía isquémica. Se ha descrito “cor pulmonale” crónico como secuela de tromboembolias pulmonares (TEP), más frecuente durante la pandemia, aunque la mayor parte de ellos son distales con escasa repercusión cardíaca. Es posible que el COVID-19 haya desvelado, como cualquier otra infección, casos subyacentes de cardiopatía isquémica, dilatada o valvular. Se han confirmado algunos casos de disautonomía con síndrome de taquicardia ortostática, caracterizada por un incremento de la frecuencia cardíaca mayor de 30 latidos por minuto en los 10 primeros minutos tras pasar de decúbito a bipedestación. Se suele asociar a intolerancia al ejercicio, molestias torácicas y palpitaciones, y puede asociarse a otras manifestaciones de disautonomía como dermatografismo, diarrea, temblor o enrojecimiento facial (Bouza et al. 2021).

c. Manifestaciones hematológicas

Los hallazgos hematológicos comunes de una infección aguda por COVID-19 son linfocitopenia, neutrofilia, eosinopenia y trombocitopenia. La linfocitopenia, la trombocitopenia, la PCR y la procalcitonina elevada también se identificaron como marcadores de enfermedad grave en otros estudios, lo que aumenta el riesgo de eventos tromboembólicos. Sin embargo, el análisis de Zuin et al. de eventos tromboembólicos post agudos muestra que la tasa de eventos trombóticos es menor

después del alta que durante la infección aguda; por lo tanto, es una complicación más rara de COVID-19 (Joshee et al. 2022).

d. Manifestaciones neurológicas

Las manifestaciones neurológicas del Síndrome Post COVID-19 son frecuentes y variadas. Dentro de ellas, destacaríamos por frecuencia la cefalea, mareo, astenia, anosmia y alteraciones cognitivas. La cefalea es una de las más frecuentes afectando del 2-6% de los pacientes que han padecido COVID-19. Aunque no está adecuadamente delimitada, se sugiere que podría ser similar a la cefalea crónica persistente de novo. Es una cefalea continua, holocraneal y habitualmente no se acompaña de náuseas, vómitos, fono ni fotofobia (Bouza et al. 2021).

Además, la inestabilidad presentada puede ser multifactorial, desde afectación vestibular a cuadros de mareo crónico subjetivo. La astenia es otro síntoma frecuente y se asocia con trastornos cognitivos descritos en la literatura como “niebla mental”. Esta se ha utilizado para definir síntomas variados consistentes en alteración de la memoria, problemas para denominar y alteraciones ejecutivas que refieren los enfermos (Bouza et al. 2021).

Por otra parte, la literatura contiene casos aislados de mononeuritis multiplex, síndrome de Guillain-Barré y meralgia parestésica y son frecuentes entre los supervivientes los elevados niveles de estrés, particularmente entre los sanitarios (Bouza et al. 2021).

Aunque los trastornos repentinos del olfato (hiposmia-anosmia) y del gusto (hipogeusia-disgeusia) son síntomas prevalentes en el COVID agudo, la prevalencia de estas disfunciones varía entre un 5 a 85% de los infectados por el SARS-CoV-2, siendo el primer síntoma en un tercio de los casos. La pérdida de olfato es la alteración más frecuente, con una prevalencia del 77% cuando se evalúa mediante mediciones objetivas. Estas disfunciones afectan principalmente a pacientes

jóvenes, tienen un predominio femenino y son más prevalentes en casos leves a moderados (Bouza et al. 2021).

Sin embargo, en la mayoría de los casos la recuperación de ambas disfunciones se produce durante el primer o segundo mes, generalmente de forma completa. No obstante, los datos de diferentes estudios publicados muestran un tiempo de persistencia bastante variable: 17-56% a las 4 semanas, 10-23% a las 8 semanas, y 4-46% a las 12 semanas y por tanto podrían considerarse parte del Síndrome Post COVID-19 (Bouza et al. 2021).

e. Manifestaciones renales

La lesión renal aguda grave (IRA) que requiere terapia de reemplazo renal (TRR) ocurre en el 5% de todos los pacientes hospitalizados y en el 20-31% de los pacientes en estado crítico con COVID-19 agudo, particularmente entre aquellos con infecciones graves que requieren ventilación mecánica. Los primeros estudios con seguimiento a corto plazo en pacientes que requirieron TRR mostraron que el 27-64% eran independientes de la diálisis a los 28 días o al alta de la UCI (Nalbandian et al. 2021).

f. Manifestaciones endocrinas

La cetoacidosis diabética (CAD) se ha observado en pacientes sin diabetes mellitus conocida semanas o meses después de la resolución de los síntomas de COVID-19. Todavía no se sabe cuánto tiempo persiste el aumento de la gravedad de la diabetes preexistente o la predisposición a la CAD después de la infección. Del mismo modo, se ha notificado tiroiditis subaguda con tirotoxicosis clínica semanas después de la resolución de los síntomas respiratorios. COVID-19 también puede potenciar la autoinmunidad tiroidea latente que se manifiesta como tiroiditis de Hashimoto de nueva aparición o la enfermedad de Graves (Nalbandian et al. 2021). La inmovilización, el uso de esteroides y la deficiencia de vitamina D durante la

recuperación aguda y post aguda de la COVID-19 podrían contribuir a la desmineralización ósea (Chippa et al. 2022).

g. Manifestaciones músculo esqueléticas

Las manifestaciones más frecuentes músculo esqueléticas en pacientes tras COVID-19 son las artralgias, las mialgias, los calambres y contracturas musculares, el dolor de espalda y la atrofia y debilidad muscular. La fatiga y debilidad muscular persistente es uno de los síntomas más frecuentes del Síndrome Post COVID-19. Comparte características con el síndrome de fatiga crónica descrito después de otras infecciones, incluidas el SARS-CoV-1, MERS y la neumonía adquirida en la comunidad. Estas alteraciones se relacionan con la infección viral directa y con alteraciones inmunológicas en respuesta a la infección. Otra de las complicaciones es la necrosis ósea relacionada con el uso de corticoides en estos pacientes, la hipercoagulabilidad, la inflamación vascular y el daño de la microvasculatura ósea (Bouza et al 2021).

Todas estas alteraciones impactan en la capacidad funcional motora de estos pacientes, con reducción de la calidad de vida y la reincorporación laboral (solo un 40% a los 2-3 meses del episodio agudo han vuelto a su actividad laboral) (Bouza et al. 2021).

h. Manifestaciones psicológicas y psiquiátricas

La sintomatología psiquiátrica causada por la infección SARS-CoV-2 puede aparecer de forma más tardía y persistir después de la infección y por tanto formar parte del Síndrome Post-COVID. Entre las hipótesis causales destaca el estado inflamatorio característico del COVID-19 siendo ya conocida la relación entre estados inflamatorios y depresión. Otra explicación reside en su posible relación con el neurotropismo de los coronavirus. Además, es posible que parte de la

sinomatología sea secundaria al impacto psicológico por la situación traumática vivida (Bouza et al. 2021).

En un estudio retrospectivo, llevado a cabo en 69 millones de personas en EE.UU., de las cuales más de 60.000 eran pacientes COVID-19, se observó más del doble de riesgo de una enfermedad psiquiátrica en los 14 a 90 días posteriores a la infección por SARS-CoV-2, comparado con lo que ocurría con otras enfermedades. Los trastornos psiquiátricos más frecuentes fueron ansiedad, depresión y alteración del sueño (Bouza et al. 2021).

También se han descrito problemas de concentración o atención, problemas de memoria, labilidad emocional, lenguaje verborreico, euforia, irritabilidad, fatiga y síntomas relacionados con estrés postraumático (Bouza et al. 2021).

i. Manifestaciones dermatológicas

De las manifestaciones cutáneas reportadas de la infección por COVID-19, una revisión de la literatura encontró que el 36,1% de los 72 pacientes documentados en 18 estudios informaron exantema maculopapular (morbiliforme) como la manifestación cutánea más común de COVID-19, seguida de erupción papulovesicular (34,7%), urticaria (9,7%) y pápulas púrpura acrales rojas dolorosas (15,3%), con el 19,4% de estas manifestaciones en las manos y los pies (Desai et al. 2022).

Otro estudio internacional de 2.560 pacientes encontró que las lesiones similares al pernio fueron la manifestación cutánea más común (51,5%). En el estudio chino post agudo de COVID-19 de pacientes hospitalizados, solo 47 de 1.655 pacientes (3%) informaron erupciones cutáneas 6 meses después del inicio de la infección; en cambio, la pérdida de cabello fue un síntoma mucho más comúnmente reportado para los pacientes meses después de la infección por COVID-19 reportado en 24 de 120 pacientes (20.0%) como un síntoma posterior al alta 110 días después del alta hospitalaria (Desai et al. 2022).

j. Manifestaciones gastrointestinales

Los síntomas gastrointestinales son comunes en el COVID-19 agudo y también se observan más adelante en la recuperación. En una revisión sistemática de las manifestaciones post COVID-19, la diarrea se encontraba entre las 10 quejas más comunes, con una prevalencia del 6%. Otros síntomas a largo plazo incluyen náuseas, vómitos, dolor abdominal y pérdida de apetito. Estos síntomas persistentes pueden estar relacionados con la replicación viral en curso en el tracto gastrointestinal, dada la diseminación fecal prolongada del SARS-CoV-2 observada incluso después de que las muestras respiratorias se vuelven negativas. El COVID-19 también se asocia con alteraciones en el microbioma intestinal, aunque los efectos de esto sobre los síntomas a largo plazo no están claros (Desai et al. 2022).

Las pruebas de función hepática anormales se observan con frecuencia en la fase aguda, correspondiente a una lesión hepatocelular y / o estasis biliar. Los mecanismos de lesión incluyen la citotoxicidad viral directa, particularmente en el árbol biliar, así como los efectos de la inflamación sistémica, la hipoxia, la coagulopatía y los efectos adversos de los medicamentos. En estudios de autopsia, los hallazgos comunes incluyen esteatosis hepática, congestión hepática, trombosis vascular, fibrosis, inflamación portal e inflamación lobulillar. En los sobrevivientes de COVID-19 con lesión hepática aguda, las anomalías en la función hepática pueden persistir, pero mejorar gradualmente durante semanas o meses (Desai et al. 2022).

k. Síndromes Inflamatorios Multisistémicos

Las secuelas del síndrome multiinflamatorio (MIS) son complicaciones raras pero graves después de la infección aguda por COVID-19 en individuos previamente sintomáticos y asintomáticos que se presentan unas pocas semanas después de la infección inicial (Joshee et al. 2022).

Aunque este síndrome se documentó por primera vez en niños menores de 21 años (MIS-C), hay un número creciente de informes de casos que muestran que los adultos (21 a 50 años) también pueden desarrollar estas secuelas (MIS-A) (Joshee et al. 2022).

Se han observado similitudes entre el MIS-C, la enfermedad de Kawasaki (KD) y el síndrome de shock tóxico con características clínicas comunes como fiebre persistente, hiperinflamación sistémica, afectación multiorgánica con síntomas gastrointestinales (GI) prominentes y graves, erupciones eritematosas, conjuntivitis, síntomas inflamatorios y cambios en la mucosa oral. Las diferencias críticas entre KD y MIS-C incluyen las etnias de los afectados predominantemente, los sistemas de órganos atacados y los hallazgos de laboratorio (Joshee et al. 2022).

El diagnóstico de MIS-A aún carece de criterios claros, pero los CDC lo han descrito utilizando informes de casos de 16 pacientes de entre 21 y 50 años. Este criterio incluye edad de 21 años o más, estar hospitalizado por 24 horas o más, fiebre mayor o igual a 38.0°C o fiebre subjetiva por 24 horas o más o dentro de los primeros 3 días de hospitalización, cumplir con al menos un cuadro clínico primario. (enfermedad cardíaca grave, erupción cutánea y conjuntivitis no purulenta) y puede tener criterios secundarios (síntomas neurológicos de nueva aparición, shock/hipotensión que no se debe a un tratamiento médico como medicamentos o diálisis, síntomas abdominales y trombocitopenia) (Joshee et al. 2022).

También deben tener evidencia de laboratorio de infección por SARS-CoV-2 ya sea por RT-PCR o serología y evidencia de inflamación. Actualmente hay pocos datos epidemiológicos disponibles sobre MIS-A (Joshee et al. 2022).

CAPÍTULO III

ABORDAJE DEL SÍNDROME POST COVID-19

3.1 Consideraciones generales

Como se describió anteriormente, el Síndrome Post COVID-19 puede considerarse un trastorno multisistémico que se manifiesta comúnmente con síntomas respiratorios, cardiovasculares, hematológicos y neuropsiquiátricos, ya sea solos o en combinación. Como tal, la terapia debe ser individualizada y debe incorporar un enfoque interprofesional dirigido a abordar tanto los aspectos clínicos como psicológicos de este trastorno (Chippa et al. 2022).

A la fecha, aún no existe un tratamiento específico para el manejo de pacientes con Síndrome Post COVID-19. El mayor esfuerzo investigador se ha centrado acertadamente en la prevención y tratamiento de la fase aguda de la enfermedad (Jimeno et al. 2021).

Por lo tanto, se debe optimizar el tratamiento para condiciones coexistentes como diabetes, enfermedad renal crónica, hipertensión. Se debe educar a los pacientes sobre el autocontrol en el hogar con dispositivos aprobados por la FDA que incluyen un oxímetro de pulso, monitores de presión arterial y glucosa en sangre (Chippa et al. 2022).

Además, se debe alentar a los pacientes a consumir una dieta sana y equilibrada, mantener una higiene adecuada del sueño, limitar el consumo de alcohol y dejar de fumar (Chippa et al. 2022). De igual forma, la calidad del sueño y el descanso son fundamentales, ya que la fatiga es un síntoma ampliamente extendido entre pacientes con síndrome COVID prolongado (Cairolì et al. 2021).

Así mismo, los síntomas menores como tos, dolor, mialgia se pueden tratar sintomáticamente con paracetamol, supresores de la tos y antibióticos orales (si se sospecha una infección bacteriana secundaria). La etiología detrás de los síntomas, si los hay, como embolia pulmonar, accidente cerebrovascular, enfermedad de las

arterias coronarias, debe tratarse según el protocolo estándar (Raveendran et al. 2021).

Si se tolera, se debe recomendar un programa de ejercicio estructurado que consista en componentes aeróbicos y de resistencia, siempre que no existan otras contraindicaciones (Chippa et al. 2022).

La fisioterapia torácica y la neurorrehabilitación es importante en pacientes con secuelas pulmonares y neuromusculares. Dado que es una enfermedad nueva, el conocimiento sobre los efectos a largo plazo y las opciones de tratamiento aún está evolucionando. El empeoramiento de las comorbilidades subyacentes como la diabetes, la hipertensión y las enfermedades cardiovasculares podría ocurrir en personas después de la infección por SARS-CoV-2, lo que requiere la optimización del tratamiento (Raveendran et al. 2021).

Si bien la evolución será espontánea hasta la resolución en la mayoría de los casos, por lo desesperante que puede llegar a ser esta condición, requiere de una continuidad en la atención a través de un abordaje multidisciplinario y holístico (Jimeno et al. 2021).

Los pacientes con enfermedad grave, factores de riesgo elevados, así como los individuos sintomáticos y/u hospitalizados deben ser priorizados para visitas presenciales o de telemedicina. El manejo a largo plazo debe centrarse en un enfoque holístico que involucre fisioterapia, nutrición e intervenciones psicológicas además de métodos basados en medicamentos (Joshee et al. 2022).

3.2 Tratamiento y manejo según sistemas afectados

3.2.1 Pulmonar

Los pacientes posteriores a COVID-19 con síntomas pulmonares persistentes/residuales después de la recuperación deben ser vistos por un

neumólogo lo antes posible para una evaluación y un seguimiento estrecho (Chippa et al. 2022).

Al mismo tiempo, los pacientes con síntomas persistentes pueden beneficiarse de la inscripción en un programa de rehabilitación pulmonar, que es clave para una recuperación clínica más rápida y la vacunación contra la influenza y *Streptococcus pneumoniae* (Chippa et al. 2022).

Así mismo, se deben considerar las pruebas de función pulmonar y la 6MWT si están clínicamente indicadas (Chippa et al. 2022).

Se desconoce el papel de los esteroides en el Síndrome Post COVID-19, y los datos que evalúan su eficacia en pacientes post COVID-19 son limitados. Un pequeño estudio que evaluó a pacientes con COVID-19 cuatro semanas después del alta demostró una mejoría rápida y significativa con el inicio temprano de esteroides. Se requieren más ensayos clínicos para determinar su beneficio en pacientes con COVID-19 (Chippa et al. 2022).

Además, se debe dar prioridad para el cribado pronóstico de las secuelas pulmonares del post COVID-19 a aquellos que presenten síntomas o muestren predictores clínicos apropiados (enfermedad grave, admisión en unidad de cuidados intensivos o estancia hospitalaria grave, límite inferior en 6MWT, mayor puntuación de gravedad en la tomografía, aumento del dímero D o nitrógeno de urea, edad avanzada, varón, historia de fumar cigarrillo). Para pacientes de alto riesgo, la Sociedad Torácica Británica recomienda una evaluación inicial de 4 a 6 semanas después del alta y una visita en persona/imágenes de seguimiento dentro de las 12 semanas (Joshee et al. 2022).

De igual manera, se recomiendan imágenes radiológicas para todos los pacientes con COVID-19, 12 semanas después del alta, independientemente del estado de los síntomas. Sin embargo, el estudio de Liu et al. de 150 pacientes de China muestra que la resolución radiológica de las anomalías pulmonares ocurre en un 50 % o más de los pacientes dentro de las 3 semanas posteriores al alta; por lo tanto,

las imágenes de pacientes asintomáticos pueden ser innecesarias (Joshee et al. 2022).

Por otra parte, las recomendaciones de la Clínica Mayo sugieren que la falta de aliento puede autogestionarse mediante factores limitantes que exacerban la disnea, como dejar de fumar, evitar los contaminantes, evitar las temperaturas extremas y hacer ejercicio, sin embargo, la falta crónica de aliento puede requerir una intervención adicional. Las estrategias no farmacológicas reconocidas para el manejo de la disnea incluyen ejercicios de respiración, rehabilitación pulmonar y mantener un posicionamiento corporal óptimo para el alivio postural. Mientras tanto, una revisión sistemática ha encontrado que los opioides orales se pueden usar para tratar la disnea, por lo tanto, esta clase de medicamentos puede resultar útil para tratar la afección en personas con COVID largo (Joshee et al. 2022).

Ahora bien, los pacientes con fibrosis pulmonar resultante de COVID-19 deben ser tratados de acuerdo con las guías NICE (Instituto nacional de salud y cuidados de excelencia) sobre fibrosis pulmonar idiopática, mientras que las terapias antifibróticas pueden ser ventajosas (Crook et al. 2021).

3.2.2 Cardiovascular

Los pacientes Post COVID-19 con síntomas cardíacos persistentes después de la recuperación deben ser seguidos de cerca por un cardiólogo (Chippa et al. 2022).

También se deben considerar pruebas de función cardíaca como EKG, ecocardiografía para descartar arritmias, insuficiencia cardíaca y cardiopatía isquémica (Chippa et al. 2022).

Además, dada la mayor incidencia de miocarditis en pacientes con COVID-19, se puede considerar una resonancia magnética del corazón para evaluar la fibrosis miocárdica o la cicatrización si está clínicamente indicado (Chippa et al. 2022).

Cabe considerar, que las principales preocupaciones en las secuelas cardiovasculares de COVID-19 son el síndrome coronario agudo, la miocarditis, las arritmias, el shock cardiogénico y las afecciones cardíacas inducidas por medicamentos. El estudio cardíaco completo debe limitarse a pacientes con síntomas activos o con mayor riesgo. Electrocardiograma (ECG) en el punto de atención, ecocardiograma transtorácico, pruebas de laboratorio para proteína C reactiva (PCR) y troponina-T, y marcadores proinflamatorios (TNF-alfa, ligando de quimioquinas motivo CC 5, IL-6, IL- 8, IL-18 e interferón gamma) deben medirse en pacientes sintomáticos. Las disminuciones en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, los aumentos anormales en las pruebas de laboratorio antes mencionadas y cualquier anomalía eléctrica justifican medidas invasivas como el cateterismo cardíaco, la ecocardiografía transesofágica y la resonancia magnética cardíaca si son de beneficio clínico (Joshee et al. 2022).

Por otra parte, los corticosteroides pueden mejorar la función cardíaca en la miocarditis inducida por virus si el ARN viral es indetectable debido a la preocupación por la diseminación viral prolongada. Hay ensayos clínicos en curso para determinar posibles candidatos farmacológicos, se debe continuar con el uso de fármacos modificadores del SRAA (sistema renina angiotensina aldosterona). Evitar la amiodarona ya que puede exacerbar la fibrosis pulmonar (Joshee et al. 2022).

Ahora bien, la taquicardia postural ortostática (TPO) es más frecuente en el sexo femenino (80%). Su abordaje no difiere al diagnóstico ni al tratamiento de las palpitaciones, cobrado quizá más relevancia en estos pacientes el estudio Holter. Para su correcto diagnóstico, es necesario descartar una hipotensión ortostática. Se recomienda el examen de mesa basculante o test de Tilt. Para su tratamiento se destaca el beneficio de la actividad física, alternando ejercicios aeróbicos en posición reclinada con entrenamientos de resistencia de miembros inferiores (por ejemplo, máquina de remo, bicicleta reclinada o natación). Se aconseja aumentar la ingesta de agua (2-3 litros/día), incrementar la ingesta de sal (8-10 g/día) y emplear medias de compresión (20-40 mmHg) en las piernas. Dentro del tratamiento

farmacológico se recomiendan los betabloqueantes, ivabradina, expansores de volumen (fludrocortisona o desmopresina) o vasoconstrictores (octreotida) (Cairolí et al. 2021).

3.2.3 Hematológico

Aunque COVID-19 está asociado con un estado protrombótico, actualmente no hay consenso sobre el beneficio de la profilaxis del tromboembolismo venoso (TEV) en el ámbito ambulatorio. Sin embargo, las pautas actuales recomiendan la terapia de anticoagulación por una duración mínima de 3 meses en pacientes con COVID-19 que desarrollan TVP (trombosis venosa profunda) proximal o EP (embolismo pulmonar) (Chippa et al. 2022).

En resumidas cuentas, las pautas para el manejo de condiciones tromboembólicas debido a COVID-19 se basan en las recomendaciones del Colegio Americano de Cardiología y la Sociedad Americana de Hematología en el cuidado de pacientes en el hospital; en los casos ambulatorios, también se debe administrar trombopprofilaxis post hospitalaria a los pacientes de riesgo y aquellos que han recibido terapia prolongada con corticosteroides que no tienen un riesgo hemorrágico activo para reducir riesgo de TEV. En este momento, no se recomienda el uso prolongado de trombopprofilaxis o el uso en todos los pacientes (Cairolí et al. 2021).

Por lo tanto, los fármacos de elección que son: la heparina de bajo peso molecular y los ACOD (anticoagulantes orales de acción directa). Se debe considerar las comorbilidades del paciente, interacciones farmacológicas, la disponibilidad y factibilidad en el uso del fármaco. Los pacientes anticoagulados previamente con ACOD o warfarina en los cuales durante la internación se rotó a HBPM, pueden retomar el tratamiento habitual luego de pasada la etapa aguda (Cairolí et al. 2021).

3.2.4 Neurosiquiátrico

Los pacientes deben someterse a pruebas de detección de problemas psicológicos comunes, como ansiedad, depresión, insomnio, síndrome de estrés postraumático y deben derivarse a especialistas en salud conductual si está indicado (Chippa et al. 2022).

Además, se deben realizar pruebas de laboratorio adicionales como hemoglobina A1C (HbA1c), TSH, tiamina, folato y vitamina B12 para evaluar otras afecciones metabólicas contribuyentes. EEG y EMG se considerarán si hay preocupaciones de convulsiones y parestesias, respectivamente (Chippa et al. 2022).

Ahora bien, las terapias estándar deben implementarse para todas las condiciones con derivación a especialistas neurológicos para condiciones refractarias o anomalías en las imágenes (Joshee et al. 2022).

Por otra parte, la persistencia de la cefalea es muy frecuente y el tratamiento es el mismo que en pacientes sin Síndrome Post COVID-19. Habitualmente se inicia el tratamiento con paracetamol. La dificultad puede aparecer para iniciar el sueño (insomnio de conciliación), para mantenerlo (insomnio de mantenimiento) o tener un despertar en la mañana con incapacidad para volver a dormir. El primer paso será educar sobre una adecuada higiene del sueño. Como tratamiento farmacológico se recomienda utilizar en primer instancia melatonina y como alternativa la eszopiclona (ajustando la dosis de esta última a la edad, enfermedad renal, hepática o respiratoria). No existe evidencia específica sobre el tratamiento de estas manifestaciones y Síndrome Post COVID-19 (Cairolì et al. 2021).

Cabe resaltar que en la “niebla mental”, entendida como tal el embotamiento, dificultad en la concentración, fatiga mental y otras manifestaciones cognitivas que suelen incluirse en este término; puede sugerirse como parte del tratamiento no medicamentoso, la realización de ejercicio de forma regular, realización de ejercicios de entrenamiento de la memoria (estimulando la lectura, crucigramas, utilización de programas en la computadora o teléfono celular) y el incremento en la dieta de ácidos grasos omega 3. En relación a otros suplementos de la dieta, se ha

hecho mención a la posible utilidad del uso de ubiquinol, ubiquinona, riboflavina, ácido alfa lipoico, vitamina C, vitamina E y L-Carnitina. En ocasiones la presencia de ansiedad, insomnio y depresión, son factores que inciden en el desarrollo de estos síntomas, siendo necesario en cada caso considerar la consulta con neurología (Cairolí et al. 2021).

3.2.5 Olfato y gusto

La pérdida del gusto (ageusia) y el olfato (anosmia) en distintos grados, cuya la patogenia se vincula obstrucción nasal y sobre todo daños directos al epitelio sensorial, de forma transitoria o persistente, teniendo este mecanismo patogénico implicancias clínicas y terapéuticas. Las propuestas terapéuticas de estas alteraciones surgen de entidades previas, siendo escasa la evidencia surgida desde pacientes con Síndrome Post COVID-19 son el entrenamiento del olfato (EO), los corticosteroides orales e intranasales se han usado para excluir un componente inflamatorio en los pacientes (Cairolí et al. 2021).

Algunos estudios sobre el Síndrome Post COVID-19 de la Sociedad de Medicina Interna de Uruguay sugieren la administración de citrato de sodio intranasal, planteando su capacidad de incrementar la sensibilidad olfativa, sin evidencia concluyente a su favor. Vitamina A, se han observado buenos resultados en la regeneración del neuroepitelio olfatorio con la administración de vitamina A vía oral en dosis de 10.000 UI/día por un plazo de hasta 3 meses. Los ácidos grasos omega-3 podrían tener potencial en la recuperación la POPV, aunque esto no se ha probado formalmente en pacientes post COVID-19. El ácido α -lipoico (ALA) es un ácido graso que estimula la expresión de factores de crecimiento nervioso, con capacidades antioxidantes y neuro protectoras (Cairolí et al. 2021).

3.2.6 Gastrointestinal

Se recomienda una dieta guiada por nutricionista, rica en fibras. Los aminoácidos de cadena ramificada previenen la atrofia vellositaria y ejercen un mecanismo

inmunomodulador. Las proteínas de alto valor biológico, ácidos grasos omega-3, vitamina C y E tienen propiedades antiinflamatorias y antioxidantes (Cairolí et al 2021).

Así mismo, en los síntomas digestivos altos se debe respetar los horarios de las comidas y evitar las ingestas nocturnas copiosas. Es recomendable no fumar, limitar la ingesta de té, café, mate y alcohol. La disfagia es frecuente en pacientes que requirieron intubación orotraqueal, con aumento del riesgo de desnutrición. Se debe utilizar antsecretorios en forma empírica en casos de dispepsia funcional o reflujo gastroesofágico, y evitar el uso de AINEs (Cairolí et al. 2021).

Además, las náuseas y los vómitos se tratan con antieméticos (metoclopramida, ondansetrón). La diarrea generalmente es leve a moderada y autolimitada, pero puede correlacionarse con enfermedad severa y peor pronóstico. Es importante mantener una correcta hidratación y despistar complicaciones (disonías, insuficiencia renal). Los probióticos que contienen *Lactobacillus* pueden ser beneficiosos. La actividad física y el control del estrés y la ansiedad pueden contribuir al alivio de las manifestaciones. Elevación de enzimas hepáticas. Es un hallazgo frecuente en aquellos pacientes que presentaron infección grave. Por lo general se trata de aumentos leves a moderados sin insuficiencia hepatocítica (Cairolí et al. 2021).

3.3 Tratamientos farmacéuticos

En la actualidad, no se ha demostrado que ningún fármaco mejore o atenúe los síntomas (o las anomalías radiológicas y de biomarcadores sanguíneos) del Síndrome Post COVID-19, en estudios de cohortes controlados o a gran escala. Sin embargo, los medicamentos utilizados para tratar afecciones similares pueden tener el potencial de ser reutilizados para el COVID prolongado, lo que justifica una mayor investigación para confirmar (Yong 2021).

Específicamente, la creciente evidencia muestra que el Síndrome Post COVID-19 se parece a ME/SFC (encefalomielitis miálgica/síndrome de fatiga crónica) y POTS

(síndrome de taquicardia ortostática postural). Ha habido múltiples informes de diagnóstico de POTS después de la infección por SARS-CoV-2. Las revisiones han sugerido que los casos prolongados de COVID eventualmente conducirían a EM/SFC debido a la gran similitud sintomática. La fisiopatología compartida puede estar presente entre COVID prolongado y POTS o ME / CFS, proporcionando una base preliminar para futuras investigaciones y posibles reutilizaciones de medicamentos (Yong 2021). Actualmente existen ensayos clínicos en curso que investigan terapias para reducir el Síndrome Post COVID-19 (Sykes et al. 2021).

3.4 Rehabilitación

Se recomienda realizar ejercicio aeróbico leve, al ritmo de a capacidad individual. El nivel de dificultad del ejercicio se va aumentando gradualmente, dependiendo de la tolerancia que permiten la fatiga y la disnea, típicamente en 4-6 a semanas (Yong 2021).

Ahora bien, la rehabilitación también incluye ejercicios respiratorios, cuyo objetivo es controlar las respiraciones lentas y profundas para fortalecer la eficiencia de los músculos respiratorios, especialmente el diafragma. Se debe inhalar por la nariz, expandiendo la región abdominal y exhalar por la boca. Estos ejercicios aeróbicos livianos y de respiración se deben hacer diariamente, en sesiones de 5-10 minutos (Yong 2021).

Además, la modificación complementaria del comportamiento y el apoyo psicológico también pueden ayudar a mejorar el bienestar y la salud mental de los supervivientes. Se recomienda que los programas de rehabilitación sean personalizados, ya que las características de la enfermedad pueden variar en cada caso (Yong 2021).

De igual manera, la rehabilitación en el post COVID-19 implica el manejo adecuado de las consecuencias del soporte ventilatorio, la inmovilización prolongada y el reposo en cama. Estos incluyen deterioro de la función pulmonar, pérdida de

condición física que conduce al deterioro de la función muscular y deterioro cognitivo. Los pacientes deben reanudar sus actividades regulares de 6 a 8 semanas después del alta, pero esto puede ser más difícil en pacientes que tienen una enfermedad grave, estadías prolongadas en el hospital o síntomas prolongados. Incluso si no se puede realizar una evaluación formal del ejercicio y la desaturación por esfuerzo en pacientes con COVID-19, deben realizar ejercicio de intensidad baja o moderada para reducir el deterioro muscular y mejorar la función pulmonar (Joshee et al. 2022).

También se deben considerar los riesgos de la rehabilitación física, ya que puede no ser adecuada para los sobrevivientes de COVID-19 crítico con daño pulmonar o cardíaco severos. Por lo tanto, se han propuesto criterios de exclusión para la rehabilitación posterior a COVID-19: taquicardia en reposo (>100 latidos/min), hipertensión o hipotensión arterial ($<90/60$ o $>140/90$ mmHg), saturación de O_2 en sangre baja ($<95\%$) u otras condiciones en las que el ejercicio es una contraindicación (Yong 2021).

Es por ello, que se requieren más investigaciones para determinar cuál es el mejor programa de rehabilitación funcionaría para los pacientes de COVID prolongado que comparten síntomas con ME/SFC y POTS. En casos específicos se pueden aplicar la terapia cognitivo conductual y la terapia de ejercicio gradual (Yong 2021).

Por tanto, es necesario no solo recuperar el ejercicio físico en la población inactiva, sino posicionarlo como una herramienta en el manejo de los pacientes con Síndrome Post COVID-19. Dado que el ejercicio ha demostrado ser beneficioso en múltiples patologías con las que el Síndrome Post COVID-19 comparte similitudes tanto en su sintomatología como en sus posibles mecanismos patogénicos, cabe plantearse el potencial efecto favorable que traería en la recuperación de estos pacientes sobre las manifestaciones clínicas más frecuentes del Síndrome Post COVID-19 (Jimeno et al. 2021).

III. CONCLUSIONES

1. El abordaje del Síndrome Post COVID-19 en pacientes adultos debe ser individualizado y tener un enfoque multidisciplinario con especialistas en cada área afectada. Al momento no existe un tratamiento específico para tratarlo, por lo que se debe establecer un manejo a largo plazo centrado en la rehabilitación, fisioterapia, nutrición e intervenciones psicológicas.
2. Los mecanismos fisiopatológicos implicados en el desarrollo del Síndrome Post COVID-19 en adultos son múltiples y sinérgicos, los cuales incluyen: la toxicidad viral directa por persistencia en reservorios virales, generación de autoanticuerpos, daño endotelial y lesión microvascular, hipercoagulabilidad, mala adaptación de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2), desregulación del sistema inmunitario y estimulación de un estado hiperinflamatorio sistémico.
3. Entre los factores de riesgo que predisponen al desarrollo del Síndrome Post COVID-19 se encuentran: la coexistencia de más de 5 síntomas durante los primeros 7 días del cuadro clínico inicial, edad mayor a 65 años, sexo femenino, presencia de comorbilidades, infección por COVID-19 grave o crítica que requirió hospitalización y los niveles elevados persistentes de biomarcadores inflamatorios.
4. Las principales manifestaciones clínicas que se presentan en los pacientes adultos con Síndrome Post COVID-19 son fatiga, disnea, tos, trastornos cognitivos y mentales, cefalea, mialgias, dolor torácico, artralgias y disfunciones del olfato y gusto.

IV. RECOMENDACIONES

1. A las autoridades del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social, implementar clínicas de seguimiento, atención y rehabilitación que se centren en todos los pacientes que sufren secuelas a largo plazo luego de la infección aguda por COVID-19, que incluyan especialistas en distintas áreas para brindar un manejo multidisciplinario a estos pacientes.
2. A las autoridades de las universidades y hospitales del país, promover en los estudiantes y profesionales de salud, el realizar estudios locales y a nivel nacional sobre los pacientes que presentan Síndrome Post COVID-19, para establecer protocolos con bases científicas que permitan comprender y manejar este síndrome.
3. Al personal de salud en general, reconocer y detectar a los pacientes que sufren el Síndrome Post COVID-19 lo antes posible, descartando otros posibles diagnósticos, para brindar la atención necesaria e individualizada en cada paciente y referir a médicos especialistas u otros profesionales, dependiendo la sintomatología presentada.
4. Al personal médico en general, mantener la actualización continua respecto al Síndrome Post COVID-19, ya que actualmente es un tema que continúa en investigación y surgen nuevos conocimientos sobre este síndrome, con lo que se dará un adecuado manejo que ayudará a mejorar la calidad de vida de los pacientes afectados.

VI. REFERENCIAS

- Anaya, J. M., Rojas, M., Salinas, M. L., Rodríguez, Y., Roa, G., Lozano, M., Rodríguez Jiménez, M., Montoya, N., Zapata, E., Monsalve, D. M., Acosta Ampudia, Y. y Ramírez Santana, C. (2021). Post-COVID síndrome: a case series and comprehensive review. *Autoimmunity Reviews*, 20(Issue 11), 102947. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1568997221002226?via%3Dihub>
DOI:<https://doi.org/10.1016/j.autrev.2021.102947>
- Arandia Guzmán, J. y Antezana Llaveta, G. (2020). SARS-CoV-2: estructura, replicación y mecanismos fisiopatológicos relacionados con COVID-19. *Gaceta Médica Boliviana*, 43(2), 170-178.
http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1012-29662020000200009 DOI: <https://doi.org/10.47993/gmb.v43i2.85>
- Azer, S. A. (2020). COVID-19: pathophysiology, diagnosis, complications and investigational therapeutics. *New Microbes and New Infections*, 37, 100738. 
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2052297520300901> DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nmni.2020.100738>
- BMJ Best Practice. (2021). Enfermedad de coronavirus 2019 (COVID-19): epidemiología. BMJ Publishing Group Limited.
<https://bestpractice.bmj.com/topics/es-es/3000201/epidemiology>

Bouza, E., Cantón Moreno, R., De Lucas Ramos, P., García Botella, A., García Lledó, A., Gómez Pavón, J., González del Castillo, J., Hernández Sampelayo, T., Martín Delgado, M. C., Martín Sanchez, F. J., Martínez Sellés, M., Molero García, J. M., Moreno Guillén, S., Rodríguez Artelejo, F. J., Ruiz Galiana, J., De Pablo Brühlmann, S., Porta Etessam, J. y Santos Sebastián, M. (2021). Post-COVID syndrome: a reflection and opinion paper. *Revista Española de Quimioterapia*, 34(4), 269-279. <https://seq.es/abstract/rev-esp-quimioter-2021-april-20-2/> DOI: <http://www.doi.org/10.37201/req/023.2021>

Cairolí, E., Monteghirfo, R., Yandián, M., Torres, V., Guillerno, C., Bruno, G., Andrade, R., Pacello, F., Ferreira, J. y Rivero, F. (2021). Síndrome post-COVID-19: pautas de diagnóstico y tratamiento. *Revista Uruguaya de Medicina Interna*, (sup. 2), 1-37. <https://revistamedicinainterna.uy/index.php/smiu/libraryFiles/downloadPublic/10>

Carod Artal, F. J. (2021). Síndrome post-COVID-19: epidemiología, criterios diagnósticos y mecanismos patogénicos implicados. *Revista de Neurología*, 72(11), 384-396. <https://www.neurologia.com/articulo/2021230> DOI: <https://doi.org/10.33588/rn.7211.2021230>



Casella, M., Rajnik, M., Aleem, A., Dulebohn, S. C. y Di Napoli, R. (2022). *Features, evaluation, and treatment of Coronavirus (COVID-19)*. Stat Pearls. <https://www.statpearls.com/ArticleLibrary/viewarticle/52171>

Centers of Disease Control and Prevention. (9 de julio de 2021). *Post-COVID conditions: overview*. https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/post-covid-conditions.html?CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fcoronavirus%2F2019-ncov%2Fhcp%2Fclinical-care%2Flate-sequelae.html

Chippa, V., Aleem, A. y Anjum, F. (4 de enero de 2022). *Post acute Coronavirus (COVID-19) syndrome*. Stat Pearls. <https://www.statpearls.com/ArticleLibrary/viewarticle/133042>

Crook, H; Raza, S; Nowell, J; Young, M; Edison, P. (2021). Long COVID mechanisms, risk factors, and managemen. *BMJ Best Practice*, 374, n1648. <https://www.bmj.com/content/374/bmj.n1648.long>
DOI:<https://doi.org/10.1136/bmj.n1648>

Desai, A. D., Lavelle, M., Boursiquot, B. C. y Wan, E. Y. (2022). Long-term complications of COVID-19. *American Journal of Physiology. Cell Physiology*, 322(1), C1-C11. <https://journals.physiology.org/doi/full/10.1152/ajpcell.00375.2021> DOI: <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00375.2021>

Errecalde, J., Eddi, C. y Marin, G. H. (2020). *COVID-19: etiología, patogenia, inmunología, diagnóstico y tratamiento*. Editorial de la Universidad de La Plata. http://sedici.unlp.edu.ar/bitstream/handle/10915/109277/Documento_completo.pdf-PDFA.pdf?sequence=1&isAllowed=y



Fernández de las Peñas, C., Palacios Ceña, D., Gómez Mayordomo, V., Cuadrado, M. L. 2021. Defining post-COVID symptoms (Post-acute COVID, Long COVID, Persistent post COVID): an integrative classification. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(5), 2621. <https://www.mdpi.com/1660-4601/18/5/2621>
DOI:<https://doi.org/10.3390/ijerph18052621>

- Hu, B., Guo, H., Zhou, P. y Shi, Z. L. (2020). Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nature Reviews Microbiology*, 19, 141-154.
<https://www.nature.com/articles/s41579-020-00459-7>
 DOI:<https://doi.org/10.1038/s41579-020-00459-7>
- Jimeno Almazán, A., Pallarés, J. G., Buendía Romero, A., Martínez Cava, A., Franco López, F., Sánchez Alcaraz Martínez, B. J., Bernal Morel, E. y Courel Ibáñez, J. (2021). Post-COVID-19 syndrome and the potential benefits of exercise. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(10), 5329.
<https://www.mdpi.com/1660-4601/18/10/5329>
 DOI:<https://doi.org/10.3390/ijerph18105329>
- Joshee, S., Vatti, N. y Chang, C. (2022). Long term effects of COVID-19. *Mayo Clinic Proceedings* 97(3), 579-599. [https://www.mayoclinicproceedings.org/article/S0025-6196\(22\)00004-0/fulltext#relatedArticles](https://www.mayoclinicproceedings.org/article/S0025-6196(22)00004-0/fulltext#relatedArticles)
 DOI:<https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2021.12.017>
- Kumar, O. R., Ameena, A., Farah, Y., Shehryar, S., Hiba, K., Simran, B., Rizwan, S.M., Faisal, M. S., Rajkumar, O., Mohammad, H. A., Arjan, K. y Salim, S. (2021). COVID-19 pandemic: from origins to outcomes. A comprehensive review of viral pathogenesis, clinical manifestations, diagnostic evaluation, and management. *Le Infezioni in Medicina*, 29(1), 20-36.
https://www.infezmed.it/index.php/article?Anno=2021&numero=1&ArticoloDaVisualizzare=Vol_29_1_2021_20
- Lara Álvarez, A. P., Salamea Urdiales, A. C., Chacón Vélez, I. P., Pacheco Melan, B., Ardila Carreño, M. A. y Guerrero Fajardo, I. (2021). Síndrome de COVID-19 post agudo: ¿Una nueva pandemia?. *Revista de Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica*, 40(6), 638-632.
<https://zenodo.org/record/5558792#.Yk9QWdtBy3A>
 DOI:<http://doi.org/10.5281/zenodo.5558792>



Meyerowitz, E. A., Richterman, A., Gandhi, R.T. y Sax, P. E. (2020). Transmission of SARS-CoV-2: a review of viral, host, and environmental factors. *Annals of Internal Medicine*, 174(1), 69-79. <https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/M20-5008> DOI: <https://doi.org/10.7326/M20-5008>

Ministerio de Sanidad de España. (2021). *Transmisión de SARS-CoV-2*. Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias. https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/20210507_TRANSMISION.pdf

Mohamadian, M., Chiti, H., Shoghli, A., Biglari, S., Parsamanesh, N. y Esmaeilzadeh, A. (2021). COVID-19: virology, biology and novel laboratory diagnosis. *The Journal of Gene Medicine*, 23(Issue 2), e3303. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jgm.3303> DOI:<https://doi.org/10.1002/jgm.3303>



Mondelli, M. U., Colaneri, M., Seminari, E. M., Baldanti, F. y Bruno, R. (2020). Low risk of SARS-CoV-2 transmission by fomites in real-life conditions. *The Lancet Infectious Diseases*, 21(Issue 5), E112. [https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(20\)30678-2/fulltext#seccestitle10](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(20)30678-2/fulltext#seccestitle10) DOI: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30678-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30678-2)

Nalbandian, A., Sehgal, K., Gupta, A., Madhavan, M. V., McGroder, C., Stevens, J. S., Cook, J. R., Nordving, A. S., Shalev, D., Sehrawat, T. S., Ahluwalia, N., Bikdeli, B., Dietz, D., Der Nigoghossian, C., Liyanage Don, N., Rosner, G. F., Bernstein, E. J., Mohan, S., Beckley, A. A. ... Wan, E. Y. (2021). Post-acute COVID-19 syndrome. *Nature Medicine*, 27, 601-615. <https://www.nature.com/articles/s41591-021-01283-z> DOI:<https://doi.org/10.1038/s41591-021-01283-z>

Organización Mundial de la Salud. (2021). *Coronavirus disease (COVID-19): How is it transmitted?* <https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-covid-19-how-is-it-transmitted>

Raveendran, A. V., Jayadevan, R. y Sashidharan, S. (2021). Long COVID: an overview. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 15(3), 869-875. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1871402121001193?via%3Dihub>
DOI:<https://doi.org/10.1016/j.dsx.2021.04.007>

Ria, P., Kumar, B. K., Deekshit, V. K., Karunasagar, I., Karunnasagar, I. 2021. Detection technologies and recent developments in the diagnosis of COVID-19 infection. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 105(2), 441-445. <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s00253-020-11061-5.pdf>

Sánchez Valverde, A. J., Miranda Temoche, C. E., Castillo Caicedo, C. R., Arellano Hernández, N. B. y Tixe Padilla, T. M. (2021). COVID-19: fisiopatología, historia natural y diagnóstico. *Revista Eugenio Espejo*, 15(2), 98-114. <http://eugenioespejo.unach.edu.ec/index.php/EE/article/view/223> DOI: <https://doi.org/10.37135/ee.04.11.13>



Sykes, D. L., Holdsworth, L., Jawad, N., Gunasekera, P., Morice, A. H. y Crooks, M. G. (2021). Post-COVID-19 symptom burden: what is long COVID and how should we manage it?. *Lung*, 199(2), 113-119. <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s00408-021-00423-z.pdf>

Yong, S. J. (2021). Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments. *Infectious Diseases*, 53(Issue 10), 737-754. <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/23744235.2021.1924397>
DOI:<https://doi.org/10.1080/23744235.2021.1924397>

