

Síndrome post-covid-19: manifestaciones clínicas más frecuentes

Dra. Gissell Andrea Galarza Vera
gissell132222@gmail.com

Máster Universitario en Prevención de Riesgos Laborales
Médico Residente en el Hospital Bicentenario

Dr. John Carlos Delgado Zambrano
johnsao69@gmail.com

Médico General- Investigador Independiente

Dra. Adriana Elizabeth Alvia Párraga
adrisita9386@gmail.com

Médico General- Investigador Independiente

Dr. Víctor Alfonso Andrade Zambrano.
andradevictor695@gmail.com

Médico residente en el Hospital IEES Ceibos

Dra. Michell Estefanía Franco Ortega
drafranco1989@hotmail.com

Magíster en Seguridad y Salud Ocupacional

Correspondencia: gissell132222@gmail.com

Artículo recibido 05 diciembre 2022 Aceptado para publicación: 05 enero 2023

Conflictos de Interés: Ninguna que declarar

Todo el contenido de **Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar**, publicados en este sitio están disponibles bajo

Licencia [Creative Commons](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/) 

Cómo citar: Galarza Vera, D. G. A., Delgado Zambrano, D. J. C., Alvia Párraga, D. A. E., Andrade Zambrano, D. V. A., & Franco Ortega, D. M. E. (2023). Síndrome post-covid-19: manifestaciones clínicas más frecuentes. *Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar*, 7(1), 859-887. https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v7i1.4436

RESUMEN

El COVID-19 desde su aparición en Wuhan, China, se ha propagado y ha tenido un profundo impacto en la vida y la salud de los individuos a nivel mundial. Hasta el 4 de julio de 2021, se habían registrado más de 183 millones de casos confirmados de SARS-CoV-2 y 3,97 millones de muertes a nivel mundial.

El síndrome post-COVID es el término empleado en los pacientes que se han recuperado del SARS-CoV-2 pero los síntomas persisten. Estos síntomas involucran trastornos físicos persistentes que producen condicionamiento en las actividades regulares como el trabajo y actividad física, también produce secuelas cognitivas, en muchos casos la inmunosupresión es persistente, muchos de los pacientes tienen fibrosis pulmonar, cardíaca y vascular después de haber culminado con la fase de infección aguda por COVID-19.

Los síntomas del síndrome post- COVID incluyen fatiga, disnea, dolor muscular, trastornos del sueño, deterioro cognitivo, anomalías cardíacas, síntomas de trastorno de estrés postraumático, problemas de concentración y cefalea. Esta revisión resume los síntomas más frecuentes que cursan los pacientes hospitalizados y no hospitalizados que superaron la infección aguda por SARS-CoV-2, también se discute las guías terapéuticas para dichos pacientes.

Palabras claves: covid-19; sars-cov-2; síntomas persistentes; infección aguda; secuelas.

Post-covid-19 syndrome: clinical manifestations more frequent

ABSTRACT

COVID-19 since its emergence in Wuhan, China, has spread and had a profound impact on the lives and health of individuals globally. As of July 4, 2021, there have been more than 183 million confirmed cases of SARS-CoV-2 and 3.97 million deaths globally.

Post-COVID syndrome is the term used in patients who have recovered from SARS-CoV-2 but symptoms persist. These symptoms involve persistent physical disorders that produce conditioning in regular activities such as work and physical activity, it also produces cognitive sequelae, in many cases immunosuppression is persistent, many of the patients have pulmonary, cardiac and vascular fibrosis after having culminated with the phase of acute infection by COVID-19.

Symptoms of post-COVID syndrome include fatigue, dyspnea, muscle pain, sleep disturbances, cognitive impairment, heart abnormalities, symptoms of post-traumatic stress disorder, concentration problems, and headache. This review summarises the most common symptoms of hospitalised and outpatient patients who have overcome acute SARS-CoV-2 infection, and discusses treatment guidelines for these patients

Key words: *covid-19; sars-cov-2; persistent symptoms; acute infection; sequelae.*

MÉTODOS

Con la finalidad de ampliar la información sobre el estudio realizado, se buscó artículos originales y revisiones bibliográficas en las bases de datos pubmed, BMJ Opinion, Medline Plus y scopus y las directrices recomendadas por las Guías NICE del Reino Unido. Tomando en cuenta artículos con fecha de publicación desde el 2020 hasta el 2022, que estuviesen escritos en idiomas inglés o español, para tener datos cuya información esté actualizada. Según el resultado de la búsqueda, en este artículo de revisión bibliográfica y analítica, estudiamos varios aspectos relacionados con el síndrome post-COVID. Los resultados más frecuentes fueron: Fatiga, disnea, tos, palpitaciones, mialgias, opresión torácica y dificultad para concentrarse son síntomas reportados en COVID prolongado. Los síntomas persistentes por más de 5 semanas, podrían estar relacionados con daño de órganos, síndrome postviral, síndrome de cuidados postcríticos. La evaluación clínica debe estar enfocada en identificar la fisiopatología, para poder brindar la mejor terapéutica individual posible. En pacientes con síntomas sugestivos de COVID prolongado, pero sin antecedentes patológicos personales conocidos de infección previa por SARS-CoV-2, el uso de la serología podría confirmar el diagnóstico.

Conclusiones: Esta revisión ayudará a analizar los síntomas más frecuentes con sus mecanismos en el COVID prolongado.

INTRODUCCIÓN

A nivel mundial, se han confirmado 180 millones de casos de COVID-19 con una incidencia de 4 millones de defunciones desde la confirmación del primer caso en Wuhan hasta la actualidad (1). La mayoría de pacientes con COVID-19 cursan con la enfermedad leve a moderada, solo entre el 10-15% desarrolla enfermedad severa y un 5% evoluciona a estado crítico. El tiempo promedio de recuperación posterior al COVID-19 es de 2 a 3 semanas dependiendo la severidad de los síntomas, sin embargo, existen una incidencia de 1 por cada 5 pacientes que, independientemente de la severidad de la infección, suele presentar síntomas por 5 semanas o más, existen casos menos frecuentes (1 de cada 10 pacientes) continúan con síntomas por 12 semanas posterior a la infección aguda (2).

Los casos en donde exista persistencia de los síntomas posterior a la infección aguda por SARS-CoV-2, fueron propuestos y aceptados por la literatura científica bajo los términos de; "long COVID", síndrome post COVID, "long-haul covid" (covid de larga distancia) (3). El Instituto Nacional para la Excelencia en Salud y Atención (NICE) del Reino Unido

determina que los síntomas del síndrome post-COVID-19 persisten posterior a las 12 semanas en la ausencia de diagnósticos alternativos (4). Investigaciones han reportado que el síndrome post-COVID puede afectar a los pacientes que han tenido enfermedad aguda leve hasta las formas severas de la infección, el long COVID puede afectar a múltiples órganos, no sólo los respiratorios, también el sistema cardiovascular, neurológico, musculoesquelético y neurológico (5).

Los pacientes que inicialmente cursaron con COVID-19 leve, no requirieron hospitalización, muchos de ellos experimentaron síntomas potencialmente mortales sin apoyo sanitario. Miles de pacientes colectivamente hicieron visibles síntomas de desarrollo complejo: la mayoría de los síntomas no eran comúnmente reconocidos dentro de muchos de la consulta médica común. Acorde a diferentes estudios, se considera que tres cuartos de los pacientes que han tenido infección por SARS-CoV-2 tiene al menos un síntoma persistente (6).

Los síntomas de esta enfermedad incluyen disnea, interrupciones al dormir, estrés post traumático, fatiga, mialgia, problemas de concentración, cefalea, anormalidades cardiacas y deterioro cognitivo. En la actualidad los científicos continúan debatiendo los factores de riesgo del COVID-19 agudo y el síndrome post COVID, así como las opciones terapéuticas (7).

La OMS considera que para el 2023 el COVID-19 dejará de ser considerada como emergencia de salud pública ya que habrá dejado atrás las fases críticas (1).

EPIDEMIOLOGÍA

Desde que apareció el primer caso de COVID-19 hasta la semana epidemiológica (SE) 47 (noviembre del 2021), se notificaron 260.547.965 casos confirmados a nivel mundial, contando 5.195.833 defunciones. Norteamérica presentó las mayores proporciones de casos confirmados de COVID-19 (77,8%) y de defunciones (72,0%) entre la SE 43 y la SE 47. Sin embargo, durante las mismas SE, el número de defunciones notificadas disminuyeron en algunas regiones como; América Central (43,9%), las Islas del Océano Atlántico (59,2%) y el Caribe. Dentro de los pueblos indígenas de 18 países de las Américas, se notificaron 710.027 casos confirmados y 16.860 defunciones.

El reporte epidemiológico del 2021 muestra 8.686 casos confirmados de Síndrome inflamatorio multisistémico en niños y adolescentes (SIM-P) que se relaciona con el COVID-19, se reportó 165 defunciones por SIM-P. Durante los primeros casos del 2019

hasta el 2021, en 41 países se reportaron 2.379.335 casos confirmados por COVID-19 y 12.898 defunciones en relación a los trabajadores de la salud (8).

Durante la SE 23 del 2022, 27 de los 54 países de la región reportaron un incremento significativo de casos confirmados y 221 de ellos registraron de manera proporcional un aumento de defunciones. Durante aquella SE se notificaron alrededor de 3.334.244 nuevos casos de COVID-19, representando un incremento del 2,9 % en comparación con la semana previa y se notificaron 8.923 nuevas defunciones por COVID-19 a nivel global, representando un incremento de 5,5% en comparación con la SE 22. Las actualizaciones de los reportes indican que, a mediados del 2022, las hospitalizaciones por la COVID-19 aumentaron en 153 países y territorios, en comparación con semanas epidemiológicas del primer trimestre del año. Datos indican que hubo un incremento en el requerimiento de admisión en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) en 104 países y territorios (9).

DISCUSIÓN

El SARS-CoV-2 es el virus responsable de causar COVID-19, su célula entra por medio del receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE-2), una vez que esta célula se encuentre dentro del huésped, el virus comienza a replicarse previo a su maduración, lo que provoca una respuesta inflamatoria que involucra la infiltración de glicoproteínas como las citoquinas en algunos pacientes, esto explicaría el por qué el COVID-19 puede producir falla multisistémica, se debe a que el receptor de ACE-2 se encuentra en numerosas células dentro del cuerpo humano, entre ellas: pulmones, mucosa oral y nasal, tracto gastrointestinal, hígado, cerebro, riñones, etc., también se encuentra en las células endoteliales de las arterias y venas (10).

Definición de Long COVID

Este término ganó apertura debido a la atención que causó una publicación en Mayo del 2020 en la revista BMJ Opinion donde un médico, profesor y especialista en infecciones compartía su opinión sobre la experiencia de un caso de infección por COVID-19 que duró alrededor de 7 semanas, lo catalogó como una “montaña rusa de mala salud”, durante aquel tiempo se publicaron varios artículos científicos sobre el síndrome y el Centro de Control de enfermedades (CDC) junto con las directrices NICE definen a los pacientes con síndrome post-covid-10 como individuos con síntomas continuos de COVID-19 que persisten posterior a las cuatro semanas desde la infección inicial. (11) (12)

La mayoría de pacientes con síndrome post-covid-19 son PCR negativas, esto indica que están cursando con la recuperación microbiológica, pero aquello quiere decir que este síndrome refiere al lapso entre la recuperación microbiológica y la recuperación clínica. La mayoría de los pacientes con COVID prolongado muestran bioquímica negativa y recuperación radiológica. Se podría considerar que el síndrome post-covid-19 se puede dividir en dos etapas: agudo, cuando los síntomas persisten entre tres a once semanas posterior a una prueba negativa de PCR, y crónico, cuando a pesar de tener PCR negativo (13), los síntomas continúan posterior a las doce semanas.

Fisiopatología

Aún no está clara la fisiopatología del síndrome post-covid, pero se consideran varios factores que pueden provocar la persistencia de los síntomas, los que a su vez producen lesión en los órganos. Entre los factores que producen daños orgánicos asociados al COVID-19 son: efectos adversos de los medicamentos que se emplearon, persistencia de la fase de convalecencia, el tiempo variable requerido para la recuperación de cada sistema de órganos, generación de anticuerpos, persistencia de la viremia, secuelas de enfermedad, síndrome post-cuidados intensivos, complicaciones relacionadas con comorbilidades (14).

Es pertinente reconocer los síntomas residuales de la reinfección. Cuando los marcadores inflamatorios se encuentran elevados, significa que existe persistencia crónica de inflamación. Cada paciente es diferente, esto quiere decir que los individuos pueden tener múltiples mecanismos que contribuyen a un síntoma prolongado de COVID (15).

Cuando un paciente ha cursado con una patología infecciosa primaria grave, como el SARS-CoV-2, el cual desencadena el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica o SIRS, se produce un síndrome de respuesta antiinflamatoria compensatoria (compensatory antiinflammatory response syndrome), "CARs" por sus siglas en inglés, esto conduce a la inmunosupresión post-infecciosa.

El propósito de la respuesta del síndrome antiinflamatorio compensatorio, es prevenir la disfunción multiorgánica amortiguando el estado proinflamatorio, y tratar de restablecer la homeostasis o normalidad inmunológica (16).

Las respuestas inflamatorias excesivas son el resultado de la exposición viral o inóculo, el sistema inmune del individuo, la presencia y ausencia de comorbilidades. Esta respuesta se caracteriza la respuesta del factor de necrosis tisular α , en conjunto con la liberación

de citocinas inflamatorias, como interleucinas 1, 6, 8, 17 y 1β , proteína-1 quimioatrayente de monocitos (MCP-1). La liberación excesiva de citoquinas se conoce como “tormenta de citoquinas”. Sin control, este proceso inflamatorio excesivo da como resultado el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), coagulopatía, hipotensión, desarrollo de injuria pulmonar aguda (ALI), hipoperfusión, todo aquello conduce a la insuficiencia multiorgánica (MOF) o “síndrome de disfunción multiorgánica” (MODS) y muerte (17). Si la respuesta inflamatoria se encuentra inmunosuprimida por CARS, después de que el paciente, ha eludido el estado hiperinflamatorio durante el inicio de la tormenta de citoquinas y de la progresión al SDRA, pueden cursar una etapa de inmunosupresión prolongada conocida como el síndrome de Inflamación, Inmunosupresión y catabolismo persistente (PICS), que es bastante común en la sepsis y que algunos estudios sugiere que podría ser una de las causas que produce el síndrome post-COVID persistente (PPCS). Los pacientes con síndrome post-COVID son propensos a desarrollar fibrosis pulmonar, puesto que se observa en las imágenes de seguimiento de pacientes los recuperados, presentando diferencias de la fibrosis pulmonar intersticial (FPI) (18).

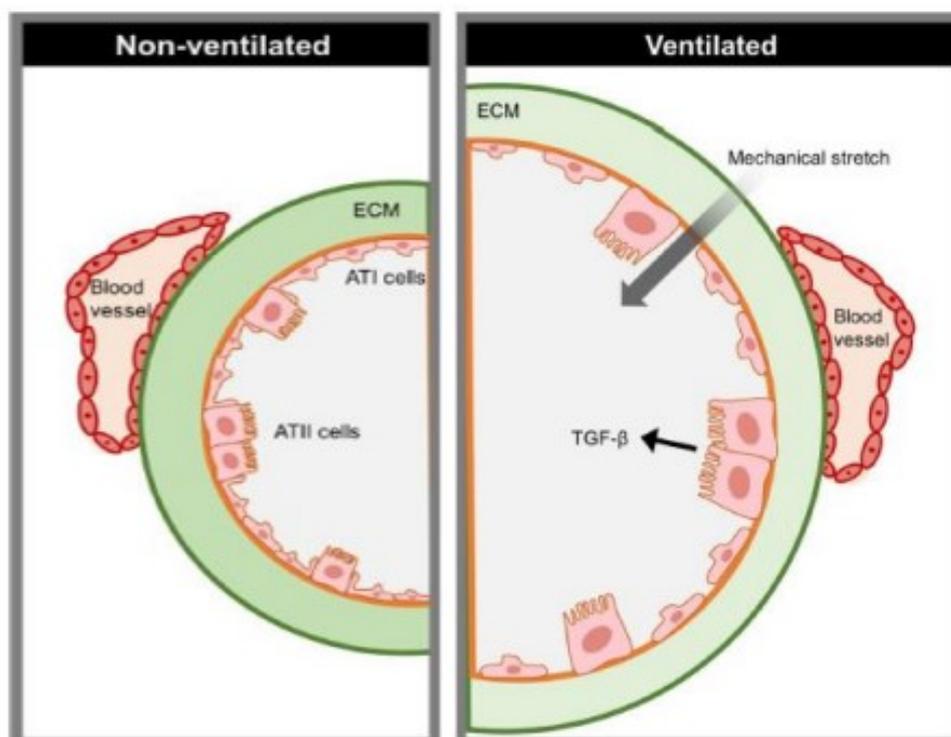


Figura 1. Se visualiza la expansión mecánica durante la ventilación, se liberan mediadores como el TGF- β , que conducen a la fibrosis. ECM: matriz extracelular; AT1 y AT2, neumocitos tipo 1 y 2; TGF- β : factor beta de crecimiento.

Autores: B. Oronsky; C. Larson · T. C. Hammond; A. Oronsky; Santosh Kesari; M. Lybeck; T. R. Reid

Manifestaciones clínicas

A mediados del 2020 hubo un número significativo de pacientes con COVID-19 que experimentaron síntomas prolongados, conocidos síndrome post-covid-19, en aquel entonces existían pocos estudios sistemáticos que analizaran la causa de los síntomas prolongados en dicha población, por ende, se conocía muy poco sobre la causa de este síndrome, al igual que era desconocido el rango en la composición y gravedad de los síntomas, se conocía muy poco sobre el curso clínico esperado, cual fue la influencia en el funcionamiento diario y el tiempo que tardaría el paciente en volver a tener el estado de salud inicial. (19)

Un estudio de cohortes analizó las respuestas de 3762 pacientes con COVID-19 confirmados por prueba de anticuerpos; 1020 casos sospechosos, pero con pruebas de anticuerpo negativo o no probado; 2742 casos en 56 países, con una duración de los síntomas de al menos 28 días. Dichos estudios reportaron que 3608 (96%) reportaron síntomas superando los 90 días posterior a la infección aguda. También se comprobó la prevalencia de 205 síntomas en 10 sistemas de órganos, con un aproximado de 66 síntomas rastreados durante siete meses. Fueron excluyentes la anosmia, hiposmia, hipogeusia y ageusia; la prevalencia de estos síntomas fue similar entre los grupos con COVID-19 confirmado y sospechoso (20).

Los encuestados experimentaron un promedio de 14,5 síntomas en un promedio de 9,08 sistemas de órganos. Se identificaron tres grupos de síntomas en función de su prevalencia a lo largo del tiempo. Los primeros síntomas más probables fueron fatiga, tos seca, disnea, cefalea de moderada intensidad, mialgia, opresión en el pecho y dolor de garganta. Los síntomas más frecuentes informados posterior a los 6 meses fueron; disfunción cognitiva, fatiga y malestar postesfuerzo. Aproximadamente el 85% de los pacientes experimentaron recaídas, siendo el estrés, el ejercicio y la actividad mental los principales desencadenantes. Con una incidencia del 45,2% de los pacientes, informaron que requerían un horario de trabajo menor a las 8 horas, esto en comparación previo a cursar con COVID-19 y un de 22,3% de los individuos no estaban trabajando en el momento que se realizó la encuesta debido a sus condiciones de salud (21).

Los resultados de la encuesta internacional en línea de 3.762 individuos con COVID-19, ya sea confirmado mediante pruebas o presuntivo, se compone de secuelas heterogéneas de infección post-aguda que afectan con frecuencia a múltiples sistemas

de órganos, aquello representa un impacto en la calidad de vida de los pacientes, que varían de leves a graves. Aquel estudio realizó la recolección de datos sobre los síntomas identificados en la población de COVID largo mediados del 2022, también se encargaron de cuantificar la trayectoria de síntomas individuales durante 7 meses. (22) Se dividieron tres grupos de síntomas, cada uno con su morfología individual durante el periodo de estudio. Los 3 grupos de síntomas que persistieron por más de 5 semanas, son una combinación de síntomas sistémicos, neurológicos y cognitivos. Se demostró que, muchos pacientes que superaron la fase aguda de la infección, tuvieron la capacidad de trabajo reducida debido a la disfunción cognitiva y de otros síntomas debilitantes como la fatiga, aquello causó pérdida de horas de trabajos y se vio afectada la calidad de trabajo en comparación con los niveles previos a la enfermedad (23).

Síntomas Pulmonares

Los síntomas pulmonares son los más frecuentes en los pacientes con COVID-19. Esta patología presenta síntomas agudos como la fiebre, tos y disnea, seguido de afectación inflamatoria intersticial bilateral y neumonía. Se considera que un tercio de los pacientes SARS-CoV-2 desarrollaron severas complicaciones pulmonares, síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) y lesión pulmonar aguda. La fase aguda del COVID-19 está dominada histológicamente por daño pulmonar agudo (DAD), donde se observa depósito de membranas alveolares ricas en hialina, edema y pérdida bronquiolar de células epiteliales ciliadas, estos cambios al nivel pulmonar dificultan el intercambio de oxígeno (24). Posterior a la fase aguda, continua la fase progresiva, la cual dura alrededor de 2 a 5 semanas, presentará infiltración de células inflamatorias, fibroblastos y con deposición de fibrina. Durante las semanas 6 y 8, se considera que es la última fase, en donde la fibrosis pulmonar se consolida con el depósito de colágeno y la proliferación celular de los espacios intersticiales. La fibrosis pulmonar se relaciona con la duración de la enfermedad así mismo, con la severidad de la misma. (25)

Ante la presencia de SDRA por COVID-19, la mayoría de los pacientes mejoran clínica y radiológicamente después de 10 a 21 días de tratamiento o a las 12 semanas posterior a la infección. La recuperación es lenta, muchas veces los pacientes requirieron oxígeno suplementario después del alta hospitalaria. En los estudios por imágenes, la tomografía computarizada de alta resolución (TCAR) ha demostrado que, durante la fase aguda se observan dos tipos de patrón radiológico y clínico; a) predominio en vidrio deslustrado

(aumento de la densidad pulmonar) y focos sugestivos de áreas organizativas, con mejoría progresiva bajo tratamiento corticoideo, b) engrosamiento septal, bronquiolectasias, con escasa mejoría con tratamiento corticoideo (26).

Las guías NICE recomiendan que los pacientes con long-Covid deben continuar realizándose estudios de radiografía pulmonar, monitorear la saturación de oxígeno con un oxipulsímetro y realizar rehabilitación pulmonar mediante ejercicios de respiratorios, evitando cambios de temperatura, la polución y los pacientes deben dejar de fumar. (27)

Disnea

La disnea es uno de los síntomas más frecuentes en pacientes con COVID-19 prolongado. La OMS considera que este síntoma tiene una prevalencia del 5% a las 5 semanas posteriores a la infección aguda, independientemente de la presencia de respiración aguda síntomas o gravedad de la enfermedad. Un pequeño número de individuos presentarán anormalidades en la capacidad pulmonar total, volumen espiratorio forzado en el primer segundo, la capacidad vital forzada, la capacidad de difusión para monóxido de carbono y la función de las vías respiratorias pequeñas tienen se ha visto en pacientes hospitalizados con COVID-19 en el momento de alta, aproximadamente un mes después de la aparición de síntomas, mostrando que la función pulmonar en las personas quienes han tenido esta patología pueden tardar en recuperarse (24).

El COVID-19 causa enfermedades respiratorias por lo cual conducirá al daño en los pulmones y al aparato respiratorio en general, mediante la replicación del SARS-CoV-2 dentro de las células endoteliales lo que conlleva a un daño masivo al sistema inflamatorio e inmunológico. La mayoría de pacientes que desarrollan dificultades respiratorias por COVID-19 no tienen daño pulmonar permanente. Existen factores de riesgo para desarrollar dificultad respiratoria, entre aquellos están; un factor no modificable como los pacientes adultos mayores, los pacientes que tengan hospitalizaciones prolongadas, aquellos que tienen antecedentes de anomalías pulmonares o que ya padecían previamente con dificultad respiratoria. Todos aquellos que cursen con disnea post-covid-19 son propensos a desarrollar fibrosis pulmonar ya que está provocada por la interleucina-6, la cual está implicada durante la infección aguda y crónica. Otras de las secuelas del COVID prolongado es la formación de tromboembolismos vasculares pulmonares, lo cual puede conllevar a consecuencias perjudiciales (28).

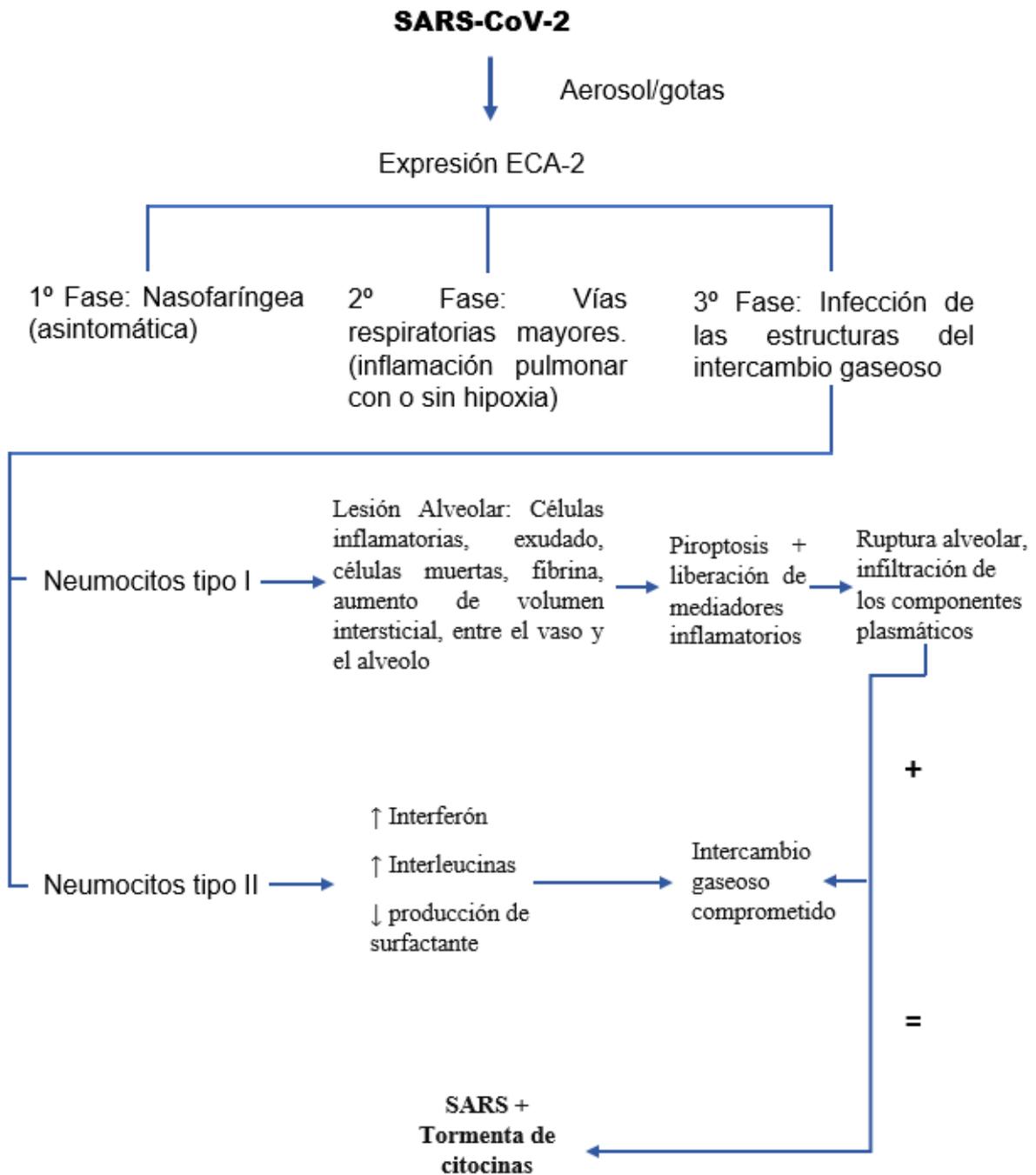


Figura 2: El SARS-CoV-2 se transmite en forma de gotas microscópicas y aerosoles, por lo que su principal medio de tropismo, el cual está dado por la expresión de enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA-2), son los tejidos de la cavidad nasofaríngea y vías respiratorias. Esta infección se da en tres fases. La primera se produce en la cavidad nasofaríngea, pero no genera respuesta inmune llamativa, muchos de los individuos durante esta fase se encuentran asintomáticos. La segunda fase se producirá en las vías respiratorias mayores lo que causarán síntomas pulmonares inflamatorios con o sin

hipoxia. En la tercera fase se ven afectados los alvéolos, estas estructuras están formadas por neumocitos que son células de origen epitelial. Los neumocitos tipo I son cubiodes y pequeños, se ven afectados por la infección de SARS-CoV-2 debido a que estas células producirán una alta carga viral, desencadenando la piroptosis (muerte celular programada asociada con la infección por patógenos intracelulares), produciendo la liberación de mediadores inflamatorios, como resultado habrá rotura de la barrera alveolar y filtración de componentes plasmáticos. El alveolo que se encuentra dañado como resultado de la respuesta inmune, tendrá exudado del vaso, partículas del intersticio entre el vaso y el alveolo, y células muertas. Los neumocitos tipo II son cubiodes que contienen cuerpos lamelares cuya función es secretar surfactante pulmonar, la infección de estas estructuras determina la expresión genética, la cual se mostrará afectada, traduciéndose con un aumento de interferón e interleuquinas y la disminución de genes encargados de la producción de surfactante, dichas señales activan las células del sistema inmune que se encuentra en los alveolos (neutrófilos y macrófagos), los que atravesarán la circulación. Todo este proceso produce la incapacidad de intercambio gaseoso, generando la disfunción respiratoria “síndrome respiratorio agudo grave” (SARS), sumando a que la respuesta inmune producida por la infección, desencadena la tormenta de citoquinas, que puede causar CID, hipercoagulabilidad en la microvasculatura, lesión tisular e insuficiencia multiorgánica.

Fatiga

Se considera que un 60% de los pacientes que han tenido COVID-19 persisten síntomas como la fatiga, alrededor de 12 meses de recuperación posteriores a la infección aguda, por lo que se considera que este síntoma es uno de los más comunes. La fatiga es uno de los síntomas más persistentes independientemente de la severidad de la infección. Un estudio de sección transversal demostró que, entre el 93-95% de los hospitalizados y pacientes covid-19 no hospitalizados, respectivamente, presentaron fatiga, síntoma que continua a los 79 días después del inicio de enfermedad. Incluso quedó demostrado en diferentes estudios de sección transversal la fatiga crónica es uno de los síntomas que permanecen posterior a la infección aguda sin asociaciones entre la severidad del COVID-19 y la duración de la fatiga. (29)

Estudios analíticos tienen la teoría que la fatiga crónica después de una infección viral puede ser el resultado de la falta de comunicación en las vías de respuesta inflamatorias; pero no está completamente demostrado, ya que un estudio analítico de sección transversal no encontró asociación entre marcadores proinflamatorios y fatiga a largo plazo en pacientes con COVID-19 que cursan con fatiga persistente. Es probable que varios factores como respuesta inmunitaria, virulencia e incluso, factores psicológicos y sociales negativos jueguen un papel en el desarrollo de fatiga post-COVID-19. Otro estudio explica que la congestión del sistema glifático y la acumulación tóxica posterior dentro del sistema nervioso central (SNC) causada por una mayor resistencia a drenaje del líquido ceforraquídeo a través de la placa cribiforme que causa daño en la neurona olfativa, puede contribuir a la fatiga post-COVID-19. (30)

El hipometabolismo en el lóbulo frontal y el cerebelo también han sido implicados en pacientes con COVID-19 con fatiga, pero no es concluyente en pacientes con covid prolongado, sin embargo, se considera que es probable que el hipometabolismo sea el resultado de la inflamación sistémica y mecanismos inmunes mediados por células, lo que se considera como una neuroinvasión viral directa. (30)

La fatiga post-COVID-19 se ha comparado con la encefalomiелitis miálgica/síndrome de fatiga crónica porque tienen síntomas comunes con el covid prolongado como dolor automático, neurológico, neurocognitivo, neuroendócrino, fatiga y síntomas inmunes, también tiene en común la reducción de la actividad diaria y malestar post-esfuerzo. Factores periféricos como la infección directa por SARS-CoV-2 del músculo esquelético, causando daño, inflamación, debilidad en las fibras musculares y en las uniones neuromusculares pueden contribuir a la fatiga (26).

Patologías cognitivas

Como resultado de varios estudios han concluido que, durante el inicio de la pandemia, los pacientes con COVID-19 que requirieron hospitalización en UCI y necesitaron ventilación mecánica larga, desarrollaron deterioro cognitivo, y delirio. Alrededor del 71% de los pacientes que estuvieron en UCI con VM por cursar con insuficiencia respiratoria tuvieron delirio que duró aproximadamente 3 meses durante la gestión. El 40% de pacientes que fueron dados de alta en UCI presentaron puntuaciones cognitivas similares a los pacientes que tienen lesión cerebral traumática, otro grupo del 26% tuvieron puntuaciones comparables a los pacientes con enfermedad de Alzheimer (31). Otros

estudios retrospectivos de artículos y estudios publicados sobre los síntomas, signos y experiencias de los pacientes con COVID-19 especifican que, en su mayoría existen dificultades cognitivas a las que denominaron con "niebla cerebral", las cuales aparecieron durante la infección aguda y persisten posterior a la recuperación. Se ha descrito este deterioro cognitivo como un síntoma debilitante porque está asociado a la enfermedad crítica por el síndrome respiratorio agudo severo asociado al requerimiento de VM prolongada. (32)

Varios estudios sugieren que el COVID-19 puede causar; efectos como autoinmunidad adaptativa, hipoxia, encefalopatía séptica, activación microglial, hipotensión, trombosis vascular, e inmunológica, y un perfil de citoquinas desadaptativas. (33) Estudios realizados mediante la recolección de datos de varios hospitales en los Estados Unidos demuestran que los pacientes ingresados con COVID-19 han presentado una serie de patologías como la encefalopatía, enfermedades cerebrovasculares, signos del tracto corticoespinal, afecciones psiquiátricas, convulsiones, deterioro cognitivo, lesiones cerebrales hipóxicas, síndrome disejecutivo, y estado mental alterado. También se ha asociado que el COVID-19 podría aumentar el riesgo de desarrollar patologías neurológicas como el síndrome de Guillain-Barré, y afecciones neurodegenerativas como el Alzheimer. (34)

Se cree que existen al menos 2 mecanismos para que existan complicaciones en el área cognitiva, uno de los mecanismos es mediante la barrera hematoencefálica y, el otro, por medio de las vías tromboinflamatorias. (34)

El SARS-CoV-2 también puede afectar a la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, que activa las citoquinas periféricas y diferentes derivados de la sangre para ingresar en el SNC y produciendo neuroinflamación. Los niveles elevados de inflamación sistémica causan una tormenta de citoquinas, incluyendo proteína C reactiva (CRP), hiperferritinemia, interleucina (IL)-6, linfopenia, alteración del tiempo de protrombina, aumento del lactato deshidrogenasa (LDH) y factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa), lo que conlleva a la activación de células gliales pudiendo causar accidente cerebrovascular y encefalitis. (35) (36)

Otro mecanismo es por medio de las vías tromboinflamatorias, también se considera que puede incrementar el riesgo del accidente cerebrovascular en COVID-19, mientras que la "niebla cerebral" puede evolucionar de TEPT. La evidencia sugiere que posterior al

tratamiento para enfermedades neurológicas como: ACV, disfunción orgánica, encefalitis viral, inflamación sistémica (37) y periférica, podría dejar secuelas en pacientes posterior a la recuperación del COVID-19.

Salud mental

La pandemia por COVID-19 ha representado un efecto negativo en la salud mental a nivel mundial ya que el temor, pérdidas familiares, aislamiento, distanciamiento influyó en la psique de la población. Los individuos con edades avanzadas fueron los más afectados debido al confinamiento y las medidas restrictivas. Muchos de los pacientes que tuvieron COVID-19 presentaron síntomas psiquiátricos a largo plazo, los que incluyen, ansiedad, depresión, trastorno de estrés postraumático (TEPT), y síntomas obsesivo-compulsivos después de la recuperación de la infección aguda (38).

La cuarentena y el aislamiento provocaron problemas en la economía, ya que se redujeron horas de trabajo, incluso causó el despido de un porcentaje significativo de trabajadores, ya sea por falta de ingresos de las empresas o la necesidad de aislamiento de los trabajadores, aquello influyó en la salud mental de los individuos, porque ya no contaban con ingresos económicos y no podían cubrir sus necesidades diarias. Los periodos de aislamiento causaron ansiedad, soledad, preocupaciones financieras y también se vio afectada la salud física, debido a la poca o nula actividad física. En los pacientes con demencia, el aislamiento social provocó la exacerbación de perturbaciones neuropsiquiátricas y conductuales, como la ansiedad, aburrimiento, apatía, agitación y confusión. (39)

Estudios demuestran que pacientes que se encuentran en recuperación posterior a la infección por COVID-19 tienen trastornos del sueño. Otros factores que influyen en la mala calidad de sueño son el estrés, ansiedad y depresión.

Anomalías cardiovasculares

Varios estudios demuestran que una cifra considerable de pacientes con COVID-19 cursan con miocarditis y niveles elevados de troponina sérica, estos síntomas y signos persisten hasta 71 días después del diagnóstico, la angina de pecho fue una manifestación común en pacientes, la cual persiste en un promedio de 60 días después del inicio de COVID-19 síntomas. Aproximadamente el 21,7% de los 143 pacientes evaluados reportar dolor en el pecho. (16)

Incluso pacientes de bajo riesgo como jóvenes e individuos con actividad física cotidiana han tenido miocarditis residual posterior a la recuperación post Covid-19, los estudios han destacado una tendencia emergente en el desarrollo de nuevos inicios síndrome de taquicardia postural ortostática (POTS). (16) (4)

Los estudios han demostrado que la fragmentación del sarcómero, cambios transcripcional, enucleación y una intensa respuesta inmunitaria local ocurre en cardiomiocitos infectados por SARS-CoV-2. Debido a que el ACE-2 se expresan altamente en el corazón por vía directa debido a la infección, se produce respuestas patológicas cardíacas como, daño endotelial, miocarditis viral, microtrombosis y coagulopatía. (40)

Anosmia y ageusia

Existen varios mecanismos de disfunción gustativa por Long Covid-19, uno de ellos refiere al vínculo funcional entre el gusto y el olfato, por lo que la percepción gustativa disminuye debido a antecedente de disfunción sensorial olfativa

Existe la teoría que la expresión no neuronal del receptor ACE-2 permite la entrada del virus SARS-CoV-2 en las células de soporte que intervienen en el olfato, células madre y células perivasculares. La infección local podría causar una respuesta inflamatoria que reduce la función del olfato en las neuronas sensoriales. Al existir lesión en las células de apoyo responsables del agua local y el equilibrio iónico, la infección por COVID-19 puede reducir indirectamente la señalización de las neuronas sensoriales al cerebro, lo que producirá la pérdida del olfato. (41)

Los receptores ACE-2 también se expresan en las mucosas de la membrana de la cavidad oral, por lo tanto, el SARS-CoV-2 tiene un efecto directo en la ruta de entrada en el tejido oral, ya que libremente puede unirse a los receptores de ácido siálico, causando lesión y disfunción celular, lo que producirá a su vez la degradación de las partículas gustativas. (42)

Lesión Renal

Diversos estudios realizados encontraron que el 35% de los pacientes que se han recuperado de la infección por COVID-19 han cursado con insuficiencia renal, en otros casos, pacientes que han sido dados de alta han tenido una disminución de la función renal. (43)

Pacientes que están internados en UCI tienen entre un 20-40% de presentar IRA asociado a SARS-CoV-2, por lo que se considera que es un marcador de severidad con mal

pronóstico para la supervivencia, aproximadamente un 15% de los pacientes necesitaron realizar diálisis. En los pacientes con COVID-19 e IRA, presentan aumento de creatinina sérica y/o proteinuria. La IRA se asoció con una mortalidad hospitalaria del 45% en comparación a pacientes que no tenían lesiones renales. (44)

Los mecanismos por los que el SARS-CoV-2 puede producir insuficiencia renal aguda son mediante la hipovolemia y el daño viral directo por medio de los receptores ACE-2 que se expresan en las células renales. (44)

Lesión pancreática y esplénica

Los receptores de ACE-2 del SARS-CoV-19 afectan las células beta de los islotes pancreáticos. Las células endoteliales que se encuentran en lóbulos del páncreas de los pacientes con COVID-19, confirma la aparición de fuga vascular e inflamación endotelial. Esto promueve la propagación de la inflamación en el órgano afectado, por lo que las respuestas inmunes son ineficaces. También se considera la teoría que pacientes que han cursado con COVID-19 sin tener antecedentes de diabetes mellitus, podrían cursar con niveles de glucosa elevadas porque se produce infección en las células betas de los islotes pancreáticos, los cuales producen insulina. (45)

Aún no está claro si el daño pancreático durante la infección por SARS-CoV-2 es provocado por la interacción con el receptor ACE-2 o por la respuesta inflamatoria, de forma aguda, la pancreatitis asociada al COVID-19 produce incremento de los niveles de amilasa y lipasa en pacientes con enfermedades graves, también se evidencia lesión pancreática por medio de los estudios por imágenes como la tomografía. Un estudio transversal demostró que el 40% de los pacientes con covid-19 podían presentar un deterioro leve del páncreas hasta 141 días después infección. Dicho deterioro se asoció con la disnea, diarrea, fiebre y cefalea. (46)

El bazo también expresa receptores ACE-2, se considera a la inflamación sistémica como la principal causa de daño esplénico, sin embargo, se cree que el virus ataca directamente este órgano. La inflamación sistémica crónica se observa con frecuencia mucho después de la recuperación de la infección aguda por covid-19, por lo que se cree que es probable que el aumento del estado inflamatorio (47) causa a largo plazo complicaciones en múltiples órganos en personas con síndrome post COVID-19. En las autopsias de pacientes con COVID-19 se encontraron lesiones en el bazo, infartos, linfopenia por disminución de linfocitos T y B y atrofia de los folículos linfoides.

Otros órganos y tejidos, como los músculos, tracto gastrointestinal, el hígado, y los vasos sanguíneos expresan los receptores de ACE-2 y son susceptibles al daño directo (48) e indirecto del

SARS-CoV-2, a través de niveles elevados inflamación sistémica. Es muy común encontrar en los pacientes post-covid-19 alteraciones en la microbiota del intestino y manifestaciones tiroideas como la tiroiditis subaguda.



Fig3: Múltiples mecanismos fisiopatológicos del “Long COVID”

Autores: A. Raveendra, R. Jayadevan , S. Sashidharan

GUÍAS NICE

A pesar de que existen diferentes guías para el manejo del síndrome post-covid-19, las indicaciones de las Guías NICE son las que más se toman como referencia para manejar las secuelas de esta patología, las cuales fueron creadas en diciembre del 2020 por el Instituto Nacional para la Excelencia en Salud y Atención (NICE), en conjunto con la Red de Pautas Intercolegiales Escocesas y el Colegio Real de Médicos Generales publicaron

una guía para médicos sobre el manejo y la atención de personas con efectos a largo plazo de COVID -19.

En enero del 2021, en el Reino Unido se reportaron 3 millones de casos confirmados de COVID-19, así mismo, se analizaron los reportes en donde indicaron que 186 000 individuos, que fueron testeados y dieron positivo para COVID-19, presentaron síntomas con una duración aproximada de 5 a 12 semanas. (49)

En la guía, se dan dos definiciones de COVID-19 posagudo: 1) COVID-19 sintomático en curso para pacientes que todavía tienen síntomas entre 4 y 12 semanas después del inicio de los síntomas agudos; 2) síndrome post-COVID-19: individuos que tiene síntomas posteriores a las 12 semanas después del inicio de los síntomas agudos. La guía también hace recomendaciones para investigaciones clínicas de pacientes que presentan síntomas nuevos o continuos desde las 4 semanas posterior a la infección aguda (50)

Las guías incluyen exámenes de laboratorio para evaluar al paciente: biometría hemática, pruebas de función hepática y renal, una prueba de proteína C reactiva y una prueba de tolerancia al ejercicio (frecuencia cardíaca, registro del nivel de disnea, y saturación de oxígeno), también se recomienda tener una radiografía de tórax actualizada a todos los pacientes que continúan con los síntomas respiratorios posterior a las 12 semanas de la infección aguda.

Las áreas clave recomendadas de investigación sobre el síndrome post-COVID-19 incluyen factores de riesgo para desarrollar el síndrome, la historia natural de la enfermedad e intervenciones clínicamente efectivas. (49)

Un estudio financiado por el NCIMI (Consorcio Nacional de Imágenes Médicas Inteligentes) y la Universidad de Oxford. Forma parte del estudio C-MORE (Capturing the MultiORgan Effects of COVID-19) de la universidad, y estará vinculado al importante estudio de seguimiento nacional PHOSP-COVID, dirigido por la Universidad de Leicester. Se encargan de investigar los efectos a largo plazo efectos del COVID-19 en pacientes hospitalizados. Dichos estudios han revelado que la resonancia magnética con xenón hiperpolarizado ofrece imágenes del deterioro del intercambio de gases en los pulmones, lo que permite analizar si aquello es producido por signos tempranos de cambios alveolares, intersticiales (fibróticos), microvasculares o una combinación de todos. Continúan valorando dichos cambios con la resonancia magnética estructural de

protones, para poder complementar la información de las TAC (51) y pruebas de función pulmonar.

Guía NICE para síntomas pulmonares y cardiacos

La guía recomienda ejercicios de rehabilitación empleando una prueba de tolerancia al ejercicio adecuada para la capacidad del paciente que continua con disnea. El tratamiento no farmacológico incluye estrategias para mantener una posición corporal que brinde alivio, controlar la disnea, ejercicios de respiración, rehabilitación pulmonar, estudios consideran que los opioides orales se pueden usar para tratar la disnea.

En los pacientes con fibrosis pulmonar secuelar por COVID-19 pueden emplearse el manejo de terapias (4) antifibróticas. Las exacerbaciones de las bronquiectasias deben tratarse con antibióticos, el tratamiento no farmacológico de las bronquiectasias incluye la limpieza de las vías respiratorias. La rehabilitación también puede producir ventajas, por lo que se recomienda su práctica, la cual incluye estiramientos, masajes, rotaciones corporales y la acupresión.

Las pautas NICE para síndrome post-covid-19 establecen que los ejercicios pueden llevarse a cabo mediante pruebas de tolerancia para medir la función cardiaca, mientras el paciente está acostado y de pie, se debe tomar la presión arterial y se deben realizar registros de la frecuencia cardíaca en caso de que síndrome de taquicardia postural ortostática (POTS) (13) es sospechoso. La remisión urgente se designa a aquellos pacientes que dolor torácico cardíaco, esta complicación se considera como un signo de gravedad.

La Sociedad Europea de Cardiología ha publicado manuales para el diagnóstico y Manejo de las enfermedades cardiovasculares durante pandemia causada por el SARS-CoV-2. Las diferentes patologías y complicaciones enfermedades cardiovasculares causadas por el síndrome post COVID-19, traduce a una amplia gama de posibles opciones terapéuticas, dichas investigaciones que aún se encuentran en estudio continuo, refieren que la observación de biomarcadores cardíacos es importante. (16)

Entre las opciones terapéuticas que recomiendan las guías NICE, se encuentran los bloqueadores β para varios problemas cardíacos de diferentes magnitudes, desde síndromes coronarios agudos, arritmias cardíacas y angina. (49)

La miocarditis puede resolverse fácilmente con el tiempo; sin embargo, estudios sistemáticos han demostrado que la terapia inmunomoduladora puede mejorar la

recuperación. Estudios realizados en pacientes con secuelas de índole cardíacas demuestran que el uso de anticoagulantes puede reducir los riesgos asociados con la hipercoagulabilidad. Ensayos controlados aleatorizado indican que el asesoramiento y la educación acerca del uso de agentes para mantener tono vascular y agentes para controlar las palpitaciones, han dado resultados beneficiosos. (50)

DIAGNÓSTICO

Existen diversos desafíos en el diagnóstico de Long COVID. El tiempo que los pacientes necesitan para la recuperación clínica varía dependiendo del grado de la enfermedad; mientras que las complicaciones asociadas lo vuelven difícil al momento definir el tiempo límite para el diagnóstico. Un número significativo de pacientes infectados por SARS-CoV-2 son asintomáticos, y muchos individuos no se habrían sometido a ninguna prueba para confirmar el SARS-CoV-2. Si aquellos pacientes desarrollaron múltiples síntomas posteriormente, tener un diagnóstico de COVID prolongado sin pruebas previas de la infección por SARS-CoV-2 es un reto. La política es diferente en cada país y la realización de pruebas fue muy común durante la pandemia para diagnosticar correctamente en función de los síntomas sin ninguna prueba confirmatoria. Esto quiere decir que ante la sospecha de COVID prologando por la persistencia de los síntomas en los individuos que nunca se habían revisado para SARS-CoV-2 es un desafío. (52)

Manejo de los síntomas post COVID-19

Las estrategias de manejo para el tratamiento de las secuelas del síndrome post-COVID varían de acuerdo a los síntomas y los requerimientos individuales de cada paciente. Para dar inicio con las estrategias de manejo se debe tener en cuenta los antecedentes personales de los pacientes ya que es importante conocer las comorbilidades, así mismo, teniendo una anamnesis completa ayudará al equipo de atención médica a tener un seguimiento regular e individual para cada paciente, hasta que los síntomas desaparezcan y tener un control posterior cuando el paciente ya se encuentre asintomático. El tratamiento para infecciones agudas también se encarga de mitigar el riesgo de complicaciones tomando las decisiones adecuadas para una intervención oportuna (53).

Se recomienda tratamiento en pacientes con PPCS sospechado o confirmado por la similitud del comportamiento durante los procesos que conllevan a la sepsis, el SDRA inducido por COVID-19, la hiperinflamación de la infección por SARS-CoV-2 causa un

estado de parálisis inmunológica y un estado profibrótico, lo que produce una mayor vulnerabilidad a infecciones secundarias y a la disfunción multiorgánica. (54)

Las terapias inmunoduladoras se usan para prevenir o revertir el fenotipo antiinflamatorio, aunque muchas de estas terapias han tenido resultados poco definidos en pacientes que han tenido sepsis por situaciones individuales de cada persona como las fluctuaciones temporales de las citoquinas pro y antiinflamatorias, las terapias inmunoduladoras que se han empleado son: GM-CSF, IFN γ , interleucina-7, inmunoglobulinas intravenosas combinadas (IVIG), inhibidores de PD-L1 e IL-3).

CONCLUSIONES

A pesar que la pandemia inició a finales del 2019 y hasta ahora, año 2023, la infección por SARS-CoV-2 sigue sin ser completamente estudiada, pero existe la ventaja para la correcta atención clínica para el COVID-19 agudo, ya que, gracias a los estudios realizados, se han encontrado múltiples pautas, recomendaciones y mejores prácticas para la prevención y manejo. Pero las implicaciones a largo plazo del COVID-19 continúan generando preocupación. En este artículo hemos revisado los estudios que han explorado los síntomas persistentes del síndrome post-COVID-19, también se abordaron los mecanismos de los síntomas más comunes que persisten posterior a las 5 semanas de la infección aguda y hemos descrito los posibles factores de riesgo asociados con desarrollo de Covid prolongado, de la misma manera, se describió las directrices de las Guías NICE para tratar a los pacientes con Long Covid, así como otras opciones de tratamientos que pueden ser útiles para aliviar los síntomas. Aunque en la actualidad el SARS-CoV-2 sigue siendo enigmático, se mantiene la interrogante sobre el impacto que tendrán las nuevas variantes del COVID-19, cuál será su incidencia y la gravedad, así mismo, se mantiene la incertidumbre de la virulencia de las nuevas cepas. Es importante que la investigación continúe para explorar el síndrome post-covid-19. Mientras más conocimiento se tiene sobre el COVID-19, su la patogenia, los factores de riesgo más importantes, los síntomas y los métodos para tratar el COVID prolongado, ayudará a reducir la incidencia de los pacientes con esta condición y, de esta manera, los sistemas de salud tendrán más información para tratamientos individuales para cada paciente, ya que las condiciones de salud de los individuos varían de acuerdo a los factores de riesgo o de su sistema inmunitario.

BIBLIOGRAFÍA

- Organización Panamericana de la Salud. Informes de situación de la COVID-19. [Online].; 2022 [cited 2022 11 28. Available from: <https://www.paho.org/es/informes-situacion-covid-19>.
- Lauren L. O' Mahoney ARCGWEAWAZea. The prevalence and long-term health effects of Long Covid among hospitalised and non-hospitalised populations: A systematic review and meta-analysis. *The Lancet*. 2023 Jan; 55(101762).
- Mora-Romo JF. Health psychology on long COVID: Strategies based on NICE and WHO guidelines recommendations. *Redalyc*. 2021 Jun; 45(4): p. 199-208.
- Excellence NifHaC. COVID-19 rapid guideline: managing the longterm effects of COVID-19. Guías médicas. Royal College of General Practitioners, Scottish Intercollegiate Guidelines Network; 2022.
- Medline Plus. Post-COVID Conditions (Long COVID). [Online].; 2020 [cited 2022 11 26. Available from: <https://medlineplus.gov/postcovidconditionslongcovid.html>.
- Nasserie T ea. Assessment of the frequency and variety of persistent symptoms among patients with COVID-19: A systematic review. *JAMA Netw Open*. 2021 May; 06(2111417).
- The BMJ. Long covid—mechanisms, risk factors, and management. [Online].; 2021 [cited 01 12 2022. Available from: https://www.bmj.com/content/374/bmj.n1648.abstract?casa_token=msLWbW39SVkAAAAA:azvxsmUidYt2zDtN Un X9k3unkdpmGwVB0WIRFjpG0Vt01Vd6DV51NBCqHGhFwq0v46pOxrANg.
- Organización Panoamericana de la Salud. Actualización Epidemiológica: Enfermedad por coronavirus (COVID-19). [Online].; 2021 [cited 2022 11 26. Available from: <https://www.paho.org/es/documentos/actualizacion-epidemiologica-enfermedad-por-coronavirus-covid-19-2-diciembre-2021>.
- Organización Panoamericana de la Salud. Alerta Epidemiológica Brotes recurrentes de COVID-19. 15 de junio de 2022. [Online].; 2022 [cited 2022 11 26. Available from: <https://www.paho.org/es/documentos/alerta-epidemiologica-brotes-recurrentes-covid-19-15-junio-2022>.

- Hoffmann M KWHSSea. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*. 2020;(181:271-280.e8).
- P G. *BMJ Opinion*. [Online].; 2020 [cited 2022 11 28. Available from: <https://blogs.bmj.com/bmj/2020/05/05/paul-garner-peoplewho-have-a-more-protracted-illness-need-help-to-understand-andcope-with-the-constantly-shifting-bizarre-symptoms/>].
- Perego E CFSLMJBPRAN. Why the patient-made term 'long covid' is needed. *Welcome Open Research*. 2020; 5.
- Greenhalgh Trisha KMACBMHL. Management of post-acute covid-19 in primary care. *BMJ Opinion*. 2020;(370).
- Forte G FFTRCM. COVID-19 pandemic in the Italian population: validation of a post-traumatic stress disorder questionnaire and prevalence of PTSD symptomatology. *Int J Environ Res Publ Health*. 2020; 17(4151).
- Jiang H-j NJLZyea. Psychological impacts of the COVID-19 epidemic on Chinese people: exposure, post-traumatic stress symptom, and emotion regulation. *Asian Pac J Trop Med*. 2020; 13(252).
- Bryan Oronsky CLTCHAOSKMLea. Una revisión del síndrome post-COVID persistente (PPCS). *SPRINGER*. 2021 Jan.
- Mao L WMCSHOCJea. Neurological manifestations of hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective case series study. *medRxiv*. 2022 Feb.
- Yao X YFZMCCHBNPa. In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 SARS-CoV-12. *Clin Infect Dis*. 2020.
- Baud D QXNSKMDPLFG. Real estimates of mortality following COVID-19 infection. *Lancet Infect Dis*. 2020.
- Eleni Korompoki MGRSHISEKDea. Epidemiology and organ specific sequelae of post-acute COVID19: A narrative review. *Science Direct*. 2021 Jun; 83(1): p. 1-16.

- McKaylee M Robertson SAQSGKCATHJMMea. The epidemiology of long COVID in US adults. *Clinical Infectious Diseases*. 2022 Dec.
- Q. Li XGPWXWLZYTea. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel Coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med*. 2020; 382: p. 1199-1207.
- J.F. Chan GKCAKTKMTHYLCCYea. Development and evaluation of novel real-time reverse transcription-PCR Assays with locked nucleic acid probes targeting leader sequences of human-pathogenic Coronaviruses. *J Clin Microbiol*. 2020; 53: p. 2722-2726.
- De Wit E VDNFDMV. SARS and MERS: Recent insights into emerging coronaviruses. *Nat Rev Microbiol*. 2019; 14(8): p. 523-34.
- Tian S XYLHea. Pathological study of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) through postmortem core biopsies. *Emerg Infect Dis*. 2020; 9(9): p. 1064-9.
- Shi H HXJNCYea. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: A descriptive study. *Lancet Infect Dis*. 2020; 20(4): p. 425-434.
- McCarthy B CDDDMKMELY. Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021.
- Moodley YP SAMNea. Fibroblasts isolated from normal lungs and those with idiopathic pulmonary fibrosis differ in interleukin-6/gp130-mediated cell signaling and proliferation. *Am J Pathol*. .
- Harry Crook SRJNMYPE. Long covid—mechanisms, risk factors, and management. *BMJ*. 2021 Jun;; p. 1-19.
- Mandal S BJBSea. ARC Study Group. 'Long-COVID': a cross-sectional study of persisting symptoms, biomarker and imaging abnormalities following hospitalisation for COVID-19. *Thorax*. 2021;(76:396-8).
- Heneka MT GDLEMDBR. Immediate and long-term consequences of COVID-19 infections for the development of neurological disease. *Alzheimers Res Ther*. 2020; 12(69).

- Taquet M LSGJHP. Bidirectional associations between COVID-19 and psychiatric disorder: retrospective cohort studies of 62 354 COVID-19 cases in the USA. *Lancet Psychiatry*. 2021; 8: p. 130-40.
- Needham EJ CSCAMD. Neurological implications of COVID-19 infections. *Neurocrit Care*. 2020; 32: p. 667-71.
- Caress JB CRSZea. COVID-19-associated Guillain-Barré syndrome: The early pandemic experience. *Muscle Nerve*. 2020;(62): p. 485-91.
- South K MLMBEMASSC. Preceding infection and risk of stroke: An old concept revived by the COVID-19 pandemic. *Int J Stroke*. 2020; 15: p. 722-32.
- Kaseda ET LA. Post-traumatic stress disorder: A differential diagnostic consideration for COVID-19 survivors. *Clin Neuropsychol*. 2020;(34): p. 1498-514.
- Nalbandian A SKGAea. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med*. 2021;(27): p. 601-15.
- Lee SY SKLCea. Operation and management of Seoul Metropolitan City Community Treatment Center for mild condition COVID-19 patients. *J Korean Med Sci*. 2020;(35).
- Usher K BNJD. Life in the pandemic: Social isolation and mental health. *J Clin Nurs*. 2020;(29:2756-7.).
- W. Zhang RHDBLXSZLYBHea. Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: implication of multiple shedding routes. *Emerg Microbes Infect*. 2020;(9): p. 386-389.
- Xu H ZLDJea. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *Int J Oral Sci*. 2020; 12(8).
- Pushpass RG PNKCPGCG. Reduced salivary mucin binding and glycosylation in older adults influences taste in an in vitro cell model. *Nutrients*. 2020; 11(3).
- Huang C HLWYea. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet*. 2021;(397:220-32.).

Chan L CKSAea. Acute Kidney Injury in Hospitalized Patients with COVID-19. JASN 31. 2021.

Figvani DLGBNea. SARS-CoV-2 receptor Angiotensin I-converting Enzyme type 2 is expressed in human pancreatic islet β -cells and is upregulated by inflammatory stress. bioRxiv preprint. 2020.

Hadi A WMKKea. Coronavirus Disease-19 (COVID-19) associated with severe acute pancreatitis: Case report on three family members. Pancreatology. 2020. ;: p. 20:665-7.

Liu F LXZBZWCXZZ. ACE2 expression in pancreas may cause pancreatic damage after SARS-CoV-2 infection. Clin Gastroenterol Hepatol. 2020;(18:2128-2130.e2).

Zuo T ZFLGea. Alterations in gut microbiota of patients with COVID-19 during time of hospitalization. Gastroenterology Int. 2020.

Venkatesan P. NICE guideline on long COVID. The Lancet Resp. 2021; 9(2).

National Institute for Health and Care Excellence. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. [Online].; 2020 [cited 2022 12 12. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/NG188>.

NIHR. Hidden lung damage from COVID-19 revealed in new study. [Online].; 2020 [cited 2022 12 12. Available from: <https://oxfordbrc.nihr.ac.uk/hidden-lung-damage-from-covid-19-revealed-in-new-study/>.

AV R. Long COVID-19: challenges in the diagnosis and proposed diagnostic criteria. Diabetes Metab Syndr. 2020; 15(1): p. 145e6.

Köhler CA FTSBea. Peripheral alterations in cytokine and chemokine levels after antidepressant drug treatment for major depressive disorder: systematic review and meta-analysis. Mol Neurobiol. 2021;(55:4195-206).

Omran HM AM. Influence of NAD⁺ as an ageing-related immunomodulator on COVID 19 infection: A hypothesis. J Infect Public Health. 2020;(13:1196-201).