

47 Soporte bibliográfico de COVID-Long

Jorge Francisco Hansen González / Fernando Cano Valle

Durante la actual pandemia, la atención de los pacientes infectados por SARS COV-2 se ha visto centrada en los pacientes graves. Los esfuerzos de prevención se han centrado en minimizar la mortalidad, sin embargo, la morbilidad de la enfermedad se ha subestimado,^[1] sin considerar el ajuste epidemiológico de nuestro país. Los casos de COVID-19 basado en pruebas PCR de tiempo real, podrían ser hasta un 39% más altos, que los datos registrados. El porcentaje de admisiones a una terapia intensiva, en algún momento de la pandemia alcanzó niveles de hasta 29% vs los datos oficiales reportados en ese momento, los cuales rondaban el 15%.^[2]

La “síntomatología persistente de COVID” o “COVID-Long” es un cuadro patológico el cual incluye secuelas físicas, médicas y cognitivas persistentes, posterior a la presentación aguda de la enfermedad.^[3]

No existe universalmente una definición normativa para esta entidad nosológica, tampoco su catalogación como enfermedad y/o síndrome está clara.^[1] La terminología ha sido confusa y no estandarizada. Diferentes

autores han utilizado varios términos para describen síntomas prolongados después de la enfermedad COVID-19, como “Long COVID-19” se han utilizado.^[4] Algunos organismos internacionales y nacionales han intentado dar definición de este proceso.^[1]

- CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*): síntomas que persisten más de 4 semanas.
- NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*):
 - COVID agudo: síntomas persistentes hasta la semana 4
 - “Ongoing COVID”: síntomas persistentes desde la semana 4 a la semana 12
 - Síndrome post COVID: Síntomas que persisten mas allá de la semana 12 sin que ningún otro diagnóstico lo explique.
- Guía clínica para la atención al paciente Long COVID/COVID persistente (España):
 - COVID persistente o Long COVID: complejo sintomático multiorgánico que afecta a aquellos pacientes que han padecido COVID-19 (con diagnóstico



confirmado por pruebas de laboratorio o sin él) y que permanecen con sintomatología tras la considerada fase aguda de la enfermedad, pasadas 4 e incluso 12 semanas persistiendo los síntomas en el tiempo.

- Organización mundial de la salud (OMS): síntomas que persisten más de 4-5 semanas.

Se propone que la determinación de la prevalencia de síntomas post-COVID debe basarse en dos premisas principales: 1, debe existir una relación temporal entre los síntomas y COVID-19; y 2, los síntomas deben aparecer después de la infección por SARS-CoV-2 (nuevos síntoma que no estaban presentes previos a la infección por SARS COV-2).

Se proponen 3 categorías de COVID-Long: *Confirmado* (diagnóstico positivo de SARS-CoV-2 con RT-PCR y / o pruebas positivas de anticuerpos contra el SARS-CoV-2); *Probable* (síntomas consistentes con COVID-19, con RT-PCR negativa y / o prueba de anticuerpos, con o sin signos radiológicos positivos pero con contacto con un caso confirmado / sospechoso de COVID-19, 2 semanas previas al inicio de los síntomas); *Posible* (síntomas consistentes con COVID-19, con RT-PCR negativa y/o prueba de anticuerpos, con/sin signos radiológicos pero SIN contacto con un confirmado o sospechoso de COVID-19, 2 semanas previas al inicio de los síntomas).^[5]

La información actual, indica que hasta un 13.3% de los pacientes con infección previa de SARS COV-2, persiste con síntomas al menos las primeras 4 semanas, 4.5% de ellos durante 8 semanas y 2.3% hasta la semana 12. Se reporta que pacientes con índices de masa corporales altos, mayor edad y pacientes hospitalizados, tienen mayor probabilidad de desarrollar COVID-Long. Se calcula que

aproximadamente un 61% de los pacientes que tienen alguna comorbilidad, tuvieron síntomas 6 meses posteriores al inicio del COVID-19.^{[6] [7]} Los síntomas persistentes notificados con más frecuencia fueron: fatiga, cefalea, trastornos de atención, alopecia, disnea y alteraciones del gusto y del olfato en pacientes < 46 años.

Hasta un 66% de los pacientes que experimentan un síndrome post-COVID tienen daño a algún órgano, y 25% en > 1. Se calcula que aproximadamente un 61% de los pacientes que tienen alguna comorbilidad, tuvieron síntomas 6 meses posteriores al inicio del COVID-19. Aproximadamente, un 94% de los pacientes dados de alta hospitalaria, posterior a cursar un cuadro grave de la enfermedad, tendrán imágenes anormales en un estudio de tomografía computarizada (TAC).^{[10] [11]}

No podemos descartar la posibilidad de que nos enfrentemos no a una sino a dos o más condiciones: una post-aguda y otra crónica; la primera con persistencia de los síntomas iniciales y otra con signos y síntomas emergentes; la primera con manifestaciones leves y la segunda con manifestaciones severas.^[12]

INFECCIÓN POR SARS COV-2

Los receptores de la enzima convertidora de angiotensina-2 (ACE2) son fuertemente expresados en las células endoteliales que recubren muchos tejidos en todo el cuerpo humano, incluidos los intrincadamente involucrados en la función autónoma como las células endoteliales de arterias y venas tanto grandes como pequeñas; epitelio de vías respiratorias; enterocitos de todas las partes del intestino delgado; túbulo proximal del riñón y capa de células basales de la epidermis^[13] el SARS COV-2 se une a estos receptores en la superficie celular mediante las proteínas



Spike (S), las cuales, son esenciales para que el virus ingrese a las células huésped. Estas proteínas se unen al receptor celular ACE2. Está compuesta por dos subunidades, S1 y S2. La subunidad S1 consta del dominio N-terminal (NTD) y el dominio C-terminal (CTD). El dominio de unión al receptor (RBD) en el CTD es responsable de unirse a la célula huésped. La subunidad S2 permite la fusión con membranas.^[14]

El período de incubación es de 3 a 19 días. Los síntomas incluyen fiebre (78%), tos (57%), fatiga (31%), mialgia (17%), esputo (25%), hipo o anosmia (25%), dolor de cabeza (13%), mareos (11%), diarrea (10%), náuseas y vómitos (4%), disgeusia (4%) y conjuntivitis (2%). La fase inicial puede ser auto limitada, con una duración de aproximadamente 7 días, o, en su defecto, progresar a formas más graves, con de desaturación de oxígeno, insuficiencia respiratoria, insuficiencia circulatoria, o desarrollo de un síndrome de respuesta multi inflamatoria.^[15]

Se ha reportado hasta un 15.2% de manifestaciones neurológicas, durante la hospitalización de COVID-19 en México. Los factores asociados con el desarrollo de nuevos eventos neurológicos intrahospitalarios parecen estar relacionados principalmente con la gravedad de la enfermedad, tanto en los parámetros respiratorios, como en los marcadores inflamatorios.^[16]

Se ha observado que algunos marcadores influenciaron en el desenlace de la enfermedad (valores de glóbulos blancos y reactantes de fase aguda). Se notó que el recuento de neutrófilos (como efectores del sistema inmunológico innato, pueden reflejar la gravedad de la neumonía y se han utilizado como marcadores de mal pronóstico en diferentes estados inflamatorios, como sepsis), linfocitos (células del sistema inmunológico, que se reclutan en los tejidos dañados y en el contexto de COVID-19, tienden a migrar

a los pulmones y los vasos sanguíneos, lo que explica parcialmente, el bajo recuento de linfocitos periféricos observado en estos pacientes) y dímero D (un producto de degradación del fibrinógeno, que consta de dos dominios de fibrina D unidos covalentemente, que reflejan la alta coagulación y el aumento de la actividad fibrinolítica secundaria *in vivo*) mostraron valores predictivos sobre un curso leve, moderado, severo o una eventual muerte. Niveles de proteína C reactiva, y deshidrogenasa láctica (participa en el metabolismo anaeróbico de la glucosa y, por lo tanto, se regula al alza cuando el suministro de oxígeno es limitado. Sirve como último paso de la glucólisis aeróbica al catalizar la conversión de piruvato en lactato de manera reversible), eran significativamente más altos en pacientes admitidos a una UCI. Específicamente, la linfopenia, niveles elevados de PCR, dímero D se asociaron con progresión, mientras que, los cambios moderados se observaron en pacientes que cursaron con una enfermedad leve-moderada. Estos hallazgos podrían servir como una herramienta de diagnóstico clínico para clasificar a los pacientes. Un estudio sugiere, que los índices de neutrófilo/linfocito y linfocito/proteína C reactiva, > 12 y < 0.03 , respectivamente, son marcadores útiles para evaluar el riesgo de mortalidad asociada a COVID-19 grave en pacientes mexicanos.^[17]

La evidencia de nuestro país, demostró que a mayor cantidad de comorbilidades, mayor es la probabilidad de desarrollar eventos adversos. Especialmente la combinación de diabetes y obesidad. La prevalencia de estos desordenes metabólicos, caracteriza a México como un país extremadamente vulnerable para el desarrollo de complicaciones por COVID-19.^[23] Los datos confirman la asociación de diabetes con un mayor riesgo de COVID-19 grave y la capacidad predictiva de la glucosa en plasma en ayunas, así como de



la HbA1c, para predecir las complicaciones. Se recomienda que la medición de HbA1c se realice de forma sistemática para optimizar el manejo médico.^[24]

La edad es un factor bien conocido con un impacto negativo en el desarrollo de COVID-19.

El proceso de envejecimiento en el sistema inmunológico (inmunosenescencia) se caracteriza por un deterioro progresivo de las respuestas inmunitarias innatas y adaptativas e inflamación sistémica crónica de bajo grado tras la exposición al antígeno, lo que podría explicar, en parte, el efecto desproporcionado de la infección por SARS-CoV-2.^[25]

En el caso de los adultos mayores mexicanos, sin comorbilidades, la edad no fue un predictor de la gravedad de la enfermedad. Las grandes desigualdades socioeconómicas dentro de México representan cargas adicionales a la multimorbilidad, y son mejores predictores de mortalidad en comparación con la edad cronológica sola.^[19]

Se propone el uso de alguna herramienta que para cuantificar el porcentaje de parénquima pulmonar para predecir que pacientes requerirán de intubación, y por lo tanto, de ingreso a una UCI. A la fecha no existen reporte con una correlación de los días de intubación y el volumen total del parénquima pulmonar afectado, sin embargo, si hay investigaciones en el que se indentifica el porcentaje de afectación pulmonar y como un valor predictivo positivo de mortalidad y de que una paciente requiera intubación.^[27]

Se deben distinguir las vías que conducen a la muerte relacionada con el SARS-CoV-2 entre las que se atribuyen directamente a la infección viral, aquellas en las que la infección contribuyó parcialmente a la causa de la muerte (infecciones nosocomiales) y aquellos no relacionados con él.^[28]

Interesantemente, aunque la mediana de edad de nuestro país, es similar a estudios

reportados en china, El predominio de adultos jóvenes en nuestra población (incluso en aquellos ingresados a una UCI) contrasta con la evidencia de otros reportes en Estados Unidos.^[18]

La población joven que amerito ingreso hospitalario, reportaron menores grados de taquipnea, gravedad y letalidad de la enfermedad al ser comparados con adultos.^[29]

Se propone el uso de alguna herramienta que para cuantificar el porcentaje de parénquima pulmonar para predecir que pacientes requerirán de intubación, y por lo tanto, de ingreso a una UCI. A la fecha no existen reporte con una correlación de los días de intubación y el volumen total del parénquima pulmonar afectado, sin embargo, si hay investigaciones en el que se indentifica el porcentaje de afectación pulmonar y como un valor predictivo positivo de mortalidad y de que una paciente requiera intubación.^[27]

Se deben distinguir las vías que conducen a la muerte relacionada con el SARS-CoV-2 entre las que se atribuyen directamente a la infección viral, aquellas en las que la infección contribuyó parcialmente a la causa de la muerte (infecciones nosocomiales) y aquellos no relacionados con él.^[28]

En la población pediátrica, uno de los principales factores de riesgo mal pronóstico es el daño pulmonar. Tener más de tres segmentos pulmonares afectados se asoció con un alto riesgo de desarrollar COVID-19 grave.

La obesidad es uno de los factores de riesgo más controvertidos. En México, se encontró que la obesidad no es un factor de riesgo asociado. Por el contrario, en un grupo de niños hospitalizados en un hospital infantil de Nueva York, el 50% de los cuales eran hispanos, la obesidad fue la principal comorbilidad (22%) y se asoció significativamente con la ventilación mecánica en niños > 2 años de edad. Se demostró que los niños con obesidad/diabetes < 3 años,



tienen un riesgo 3 veces mayor ($p < 0,001$) de neumonía, incluso en modelos ajustados por otros factores bien conocidos como la inmunosupresión.^[30] No se encontró una asociación significativa entre el asma y el ingreso hospitalario, sin embargo, diabetes tipo 1, enfermedades congénitas cardíacas, parálisis cerebral, epilepsia y anemia falciforme, fueron las principales comorbilidades asociadas a ingreso hospitalario. Se deben realizar más investigaciones sobre los factores específicos que contribuyen a la muerte en los casos de SARS-COV2 para caracterizar mejor a la población pediátrica vulnerable y diseñar políticas dirigidas a ellos.^[31]

ETIOLOGÍA COVID-LONG

COVID-Long no establece una infección crónica como en pacientes que sufrieron hepatitis B o VIH que mantienen sus genomas, respectivamente, como provirus integrados dentro de los cromosomas. El SARS CoV-2, generalmente, se replica dentro de citosol celular y produce una enfermedad auto limitada. Se sabe que el proceso inflamatorio crónico es resultado de la replicación de virus residual ocasionalmente en ciertos tejidos o reservas celulares, lo que contribuye a la desregulación de las vías metabólicas y la aceleración de procesos de envejecimiento.^[32]

Tormenta de citocinas

El término “Tormenta de citocinas” se ha utilizado ampliamente. Se refiere a la desregulación del sistema inmunológico, con una liberación sustancial de citocinas pro inflamatorias, lo que conduce a daño tisular.^[15] La tormenta de citocinas que experimentan los pacientes COVID-19, generalmente dos semanas después, pueden interrumpir los mecanismos que suprimen la expresión de endogenes.^[6] El daño orgánico resultan-

te causado por una respuesta inflamatoria excesiva tarda mucho más en recuperarse y es responsable de los síntomas de COVID-Long.^[32]

El efecto citopático directo del SARS CoV-2 puede inducir muerte y edema. La respuesta a este tipo de lesiones es la liberación de citocinas como interleucina (IL) -6(una citocina pleiotrópica secretada principalmente por macrófagos activados en respuesta a cualquier agresor. Promueve la producción de reactantes de fase aguda y la proliferación de células mieloides, así como la supervivencia de neutrófilos en el tejido pulmonar), IL-8, IL-1 β ; granulocitos de macrófagos; factor estimulante de colonias de macrófagos y quimiocinas como CCL2, CCL5, CXCL10, CCL-3, junto con especies reactivas de oxígeno. Estas citocinas atraen a las células T que, a su vez, producen TNF- α e IFN, que activan el endotelio y células dendríticas que responden produciendo más citocinas, especialmente IL-1 e IL-6.^[6]^[20]

La razón por la que algunas personas son más propensas a desarrollar COVID-Long, posiblemente se encuentre en su perfil genético, relacionado principalmente con el antígeno leucocitario humano (el ALH, es responsable de la presentación del antígeno a las células T y, por lo tanto, es un componente clave para el inicio de la respuesta inmune adaptativa. Los genes HLA son los genes más polimórficos del genoma humano y estos polimorfismos, influyen en la capacidad de presentar diferentes conjuntos de epítopos a las células T. Algunas moléculas del ALH son más eficientes que otras al presentar ciertos antígenos, lo que puede conducir a una mejor inducción de respuestas inmunes. Este hecho ya ha sido probado para algunas enfermedades virales como la influenza A H1N1 10 y el VIH.^[33]

La progresión de infección viral a una enfermedad clínica, con diferente grados de

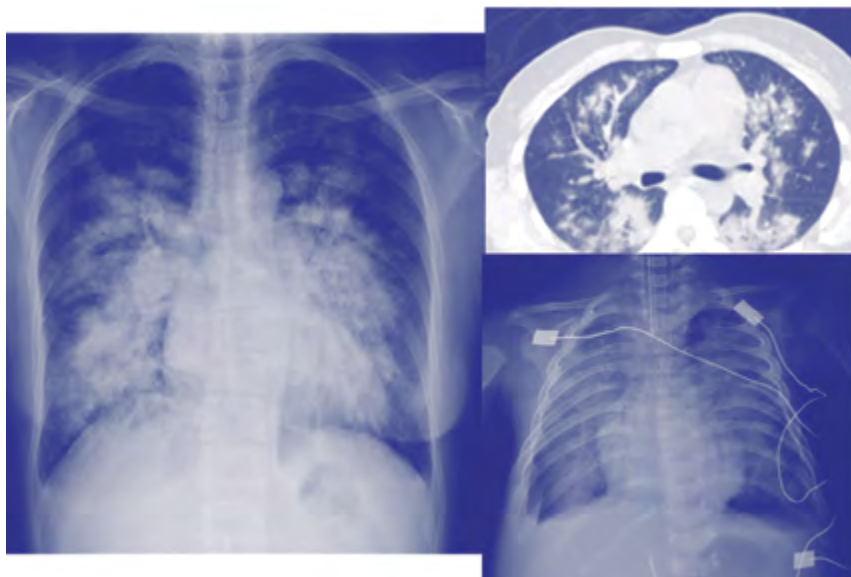


Figura 1. Edema pulmonar signo alas de mariposa. Foto: Luis Felipe Alva López.

severidad, esta determinado por una compleja, interacción entre el virus y el sistema inmune del hospedador. Alelos específicos del ALH favorecen la presentación antigénica de epítopes virales inmundominantes y el alcaramiento de la infección.^[36]

También es posible que en algunos pacientes con COVID-Long, el SARS CoV-2 pueda provocar síntomas crónicos al persistir en ciertos sitios del cuerpo o reservorios de tejido después de una infección aguda. Un número creciente de estudios muestra que algunos pacientes infectados con el virus aclaran con éxito durante largos períodos de tiempo. Otro escenario posible para el desarrollo de síntomas persistentes es que el SARS CoV-2 pueda desaparecer completamente de sangre, tejidos y nervios del paciente después de una infección aguda, sin embargo, desregular la respuesta inmune del huésped de manera que permita a patógenos previamente albergados, reactivarse e infectar nuevos sitios del cuerpo, promoviendo así, nuevos síntomas crónicos.

Es bien sabido que los humanos acumulan virus a lo largo de su vida, los cuales persisten en formas latentes o no citolíticas, pero pueden reactivarse en condiciones de estrés o inmunosupresión. De hecho, se ha demostrado que las personas consideradas saludables, albergan una amplia gama de estos patógenos en sangre, saliva o tejidos y que son capaces de activarse bajo tales condiciones.^[37]

Se piensa que el virus o fragmentos virales podrían esconderse en reservorios más allá de las vías respiratorias y, por lo tanto, pasar desapercibidos en una prueba de detección.^[38]

El tiempo más largo reportado hasta ahora en donde se aislaron virus viables mediante isopado nasofaríngeo, fue de 8 meses, en un paciente con linfoma no Hodgkin. Se puede especular que la presión selectiva en un paciente inmunodeprimido probablemente sea diferente a la conocida en individuos inmunocompetentes.^[39]



Agotamiento inmunológico

El agotamiento inmunológico es un fenómeno que con frecuencia, se ve asociado con infecciones virales crónicas. Es definido como la disfunción de células inmunes específicas debido a la estimulación prolongada del antígeno. Las principales características del agotamiento de células T incluyen: producción reducida de citocinas, falta de expansión clonal, regulación ascendente de receptores co-inhibidores, metabolismo alterado, proliferación alterada y memoria celular de respuesta alterada. Este agotamiento (por su expresión de marcadores de agotamiento celular) y deterioro grave de células T (células efectoras, de memoria, terminalmente diferenciadas y reguladoras), se cree que contribuye a la persistencia viral. Al mismo tiempo, es importante no ignorar la contribución de las células T a la inflamación y a la lesión asociada pulmonar. El SARS-CoV-2 puede poseer súper antígenos capaces de unirse a MHCII y actuar como una potente célula T policlonal.^[38]

MANIFESTACIONES CARDIACAS

Los pacientes con COVID-19 suelen presentar signos de lesión del miocardio que incluye: insuficiencia cardíaca, miocarditis y/o exacerbación de una enfermedad cardiovascular existente (según lo determinado por los niveles elevados de troponina T (TnT) y péptido natriurético cerebral (BNP)). En un estudio de 143 pacientes, la TnT de alta sensibilidad fue detectable (3 pg / mL o más) en 71 pacientes (71%) y significativamente elevado (13,9 pg / ml o más) en 5 pacientes (5%).^[40]

Los mecanismos potenciales de lesiones incluyen lo siguiente: aumento de la resistencia vascular pulmonar, provocando hipertensión pulmonar e insuficiencia cardíaca derecha; sobreestimulación del

sistema renina-angiotensina-aldosterona, que media los efectos deletéreos sobre el sistema cardiovascular (sistema que incluye hiperaldosteronismo secundario, lo que lleva a hipototasemia y arritmias cardíacas); ruptura de placa aterosclerótica a través de la acción de citocinas pro inflamatorias, precipitando infarto, especialmente en el contexto de arterias coronarias previamente enfermas; Invasión viral de cardiomiocitos mediada por ACE-2, resultando en miocarditis; y posible cardiotoxicidad de fármacos anti-COVID-19.^[3]

Se ha demostrado que la lesión miocárdica es equivalente a un infarto miocárdico previo en términos de riesgo de muerte en pacientes con COVID-19.^[41] El riesgo de mortalidad en presencia de lesión cardíaca aguda aumenta casi 20 veces.^[40]

Las anomalías miocárdicas con cambios electrocardiográficos en pacientes COVID-19, pueden deberse a: tormenta de citocinas, lesión hipóxica, anomalías electrolíticas, ruptura de placa de ateroma, espasmo coronario, micro trombosis, así como lesión directa miocárdica o endotelial.

Otra manifestación de importancia es la taquicardia sinusal, la cual, seguida de la fibrilación atrial, es la taquicardia supraventricular más común encontrada en pacientes enfermos de COVID-19. Como causas habituales encontramos: hipovolemia, hipoperfusión, hipoxia, fiebre, dolor y ansiedad.^[42]

Miocarditis

Alarmantemente, esta condición ha sido encontrada en pacientes que cursaron la enfermedad asintomáticos o con síntomas leves.^[38]

La infección viral es una causa bien conocida de miocarditis aguda y lesión cardíaca. Los virus cardiotrópicos, afectan el corazón ya sea a través de la entrada directa a los cardiomiocitos, causando su degeneración



o infección de las células endoteliales, lo que lleva a una disfunción significativa e isquemia; liberación de citocinas; regulación ascendente de moléculas de adhesión; e infiltración miocárdica con células inmunitarias. En última instancia, los sistemas inmunitarios innatos y adaptativos, son responsables de la liberación de citocinas pro inflamatorias y quimiocinas, así como del aclaramiento viral, sin embargo, también conducen a la disfunción y la muerte de los cardiomiocitos, y, por lo tanto, a la alteración sistólica del ventrículo izquierdo. Es importante destacar, que los mecanismos anteriores pueden causar mimetismo molecular y desencadenar procesos autoinmunes miocárdicos que contribuyen al desarrollo de inflamación persistente de bajo grado, a la posterior remodelación y finalmente, a la disfunción desadaptativa del ventrículo izquierdo. Por lo tanto, se espera que la inflamación miocárdica viral resuelva por completo o persista a largo plazo, (lo que facilitaría la aparición de complicaciones cardiovasculares). Los mecanismos subyacentes de la lesión miocárdica asociada a COVID-19 no están completamente comprendidos. El mapeo miocárdico con resonancia magnética, debe considerarse como una prueba de primera línea para evaluar lesión miocárdica post-COVID y para el seguimiento y monitorización de anomalías residuales.^[43]

Incluso con una función cardíaca aparentemente recuperada, puede existir el riesgo de enfermedad arterial coronaria, fibrilación auricular o arritmias ventriculares como consecuencia de la lesión al miocardio.^[44]

Un estudio metacéntrico evaluó a 148 pacientes dados de alta con elevación de troponina durante una mediana de 68 días. Se encontró una cicatriz similar a una miocarditis en el 26%, pero la lesión se limitó a ≤ 3 segmentos miocárdicos, en el 88% de pacientes. Todos tenían FEVI normal sin

anomalías en la contracción ventricular.^[45]

En un estudio longitudinal, el 60% de los pacientes aún tenían miocarditis 71 días después de su diagnóstico inicial, acompañado de dolor torácico, disnea y fatiga un hallazgo que posiblemente estaba contribuyendo a la sintomatología.^[34]

Paradójicamente, pacientes con miocarditis fulminante (compromiso hemodinámico severo que requiere altas dosis de vasopresores / inotrópicos o un dispositivo de asistencia ventricular izquierdo) parecen tener mejores resultados que aquellos con una forma no fulminante.^[46]

En un estudio prospectivo que tuvo un seguimiento promedio de 166 días a una tasa poblacional estadísticamente poco significativa (en su gran mayoría mujeres), no reportó signos de disfunción autonómica cardiovascular en la batería de pruebas de Ewing (presión arterial latido a latido, frecuencia cardíaca durante inspiración profunda, maniobra de Valsalva, prueba estimulación por frío y una prueba de cinco minutos en bipedestación).^[13]

Un estudio reportó síntomas cardiovasculares 3 meses después del alta.^[47]

MANIFESTACIONES PULMONARES

Fibrosis. Desafortunadamente, hasta la fecha no hay datos que permitan estimar de manera confiable las posibilidades de progresión y desarrollo de fibrosis pulmonar inducida por COVID-19 a 10 años, por lo tanto, se intenta pronosticar la tasa utilizando los datos de pacientes que se han recuperado de otras infecciones por coronavirus como el SARS. Más importante aún, el SARS y la COVID-19 tienen características patogénicas similares, una dinámica de resolución de secuelas similar durante los primeros 12 meses después del diagnóstico y ambos presentan daño fibrótico persistente. Se calcula que,



aproximadamente 1/3 de los pacientes que fueron infectados por SARS CoV-2 desarrollarán esta condición de una forma significativa (4% de los pacientes con una duración de la enfermedad de < 1 semana, 24% de los pacientes con una duración de la enfermedad de entre 1 y 3 semanas, y el 61% de los pacientes con una duración de la enfermedad > 3 semanas).^[48]

Entre los sobrevivientes de COVID-19, se ha reportado un amplio espectro de manifestaciones pulmonares que van desde disnea (con o sin dependencia crónica de oxígeno) hasta un destete difícil del ventilador. El daño celular no solo depende del nivel de replicación viral, sino también, de la respuesta inflamatoria y de las citocinas liberadas, resultado en un mal funcionamiento de neumocitos tipo 2. Estos dos factores, desencadenan lo siguiente: malfuncionamiento celular, necrosis, apoptosis, exudado intersticial, descamación de neumocitos y formación de membranas hialinas (característica de del daño difuso alveolar).^[49]

Tos. Una revisión sistemática y un metanálisis, informaron que la tos estaba presente en el 57% de los casos recuperados de una infección aguda. Se considera la posibilidad de que el SARS-CoV-2 infecta los nervios sensoriales que median la tos, lo que conduce a neuroinflamación e interacciones neuroinmunes como mecanismos etiológicos.

El gen de ACE2, se ha encontrado en un subconjunto de neuronas sensoriales de la raíz dorsal de los ganglios dorsales torácicos, algunos de los cuales, también inervan los pulmones. Notablemente, también se informó la expresión en un subconjunto de neuronas nociceptivas que coexpresan calcitonina relacionada a polipéptido α y a receptor purinérgico P2X3, las cuales son importantes para la inducción de la tos. El hecho de que algunas neuronas sensoriales vagales,

incluidas las involucradas en la tos, tengan un linaje del desarrollo y fenotipo molecular muy similar a las neuronas del ganglio de la raíz dorsal, significa que la expresión de ACE2 en neuronas sensoriales vagales humanas, podría ser predicho. Aunque la infección de las neuronas del ganglio de la raíz dorsal que contienen nociceptores podría proporcionar una explicación para los síntomas post-COVID como atralgias, dolor pleurítico, cefalea y disnea, la base etiológica de la tos persistente post COVID-19, sigue sin estar clara.^[51]

Disnea. Es el síntoma persistente más común post-COVID-19. Micro y macro trombosis vascular, se ha visto en aproximadamente 20-30% de los pacientes con COVID-19, lo cual es mayor que en otros pacientes críticamente enfermos.

Los algoritmos para evaluar a los sobrevivientes de COVID-19 en los primeros 3 meses después del alta hospitalaria. Se basan en la gravedad de la enfermedad en agudo y si el paciente recibió atención en una unidad de cuidados intensivos (UCI). Los algoritmos recomiendan una evaluación clínica y radiográfica de tórax en todos los pacientes a las 12 semanas, (sin distinción de la gravedad) junto con la consideración de muestreo de esputo y ecocardiograma según el criterio clínico. Basado en esto, se recomienda una evaluación de tórax con TAC de alta resolución y rehabilitación de la 4ta – 6ta semana posterior al alta para las personas que sufrieron neumonía grave; pacientes que fueron ingresados a una UCI, adultos mayores o pacientes que tienen múltiples comorbilidades.^[52]

En un estudio de cohorte de 80 pacientes, con una proporción exactamente igual entre hombres y mujeres, con un 87.5% de raza blanca y un 52.5% de pacientes que refirieron nunca haber fumado: 76.3 % sufría



asma (los datos de la aplicación COVID “Symptom Study” en el Reino Unido sugirieron que el asma es un factor de riesgo para la condición post-COVID, aunque no se ha asociado con un mayor riesgo de ingreso hospitalario y/o mortalidad hospitalaria en pacientes con COVID-19 [53] y un 66.3% EPOC. La enfermedad no pulmonar más común fue la hipertensión con un 47.5% seguido de enfermedad renal crónica con un 12.5% y algún tipo de malignidad hematológica en un 12.5%. 75.1% tuvieron enfermedad de leve a moderada (31.2% que requirieron hospitalización y únicamente 5% requirieron ingreso a una UCI).

La espirometría previa y posterior a la infección por COVID-19 se completó en 98.8%. No hubo diferencia entre los datos previos y posteriores a la prueba de funcionamiento pulmonar (PFP), específicamente con la FVC. Según la gravedad de la enfermedad, no hubo diferencias significativas en el% de FVC. Por otro lado, el porcentaje de capacidad pulmonar total tuvo un cambio significativamente peor con pacientes que presentaron una presentación grave. Esta información, sin embargo, no cuenta con evidencia de pacientes que fueron intubados. Cuando se analizó el cambio de las pruebas de funcionamiento pulmonar por comorbilidades, el FEV1% disminuyó en pacientes con enfermedad pulmonar intersticial.

Después de ajustar por posibles factores de confusión, la enfermedad pulmonar intersticial se asoció de forma independiente con una disminución del FEV. Tanto un aumento de la edad como la fibrosis quística se asociaron con FVC decreciente. Sólo el aumento de la edad se asoció de forma independiente con una reducción de la capacidad pulmonar total.[54]

La realización de exámenes de función respiratoria y de intercambio de gases, son prácticamente necesarios en

un contexto de pacientes recuperados de COVID-19.[55]

MANIFESTACIONES HEMATOLÓGICAS

El SARS COV-2 afecta directamente las células endoteliales vasculares, lo cual culmina en células endoteliales activadas produciendo liberación de citocinas proinflamatorias, quimiocinas, células endoteliales vasculares activadas, lo que, a su vez, provoca una regulación al alza de factor de Von Willebrand y moléculas de adhesión (ICAM-1, P-selectina, E-selectina).

Estos cambios son seguidos por agregación plaquetaria, activación leucocitaria (la linfopenia persistente puede ser evidente incluso a las 6 semanas desde el inicio de los síntomas iniciales, especialmente en pacientes con enfermedad grave,[56] y activación del complemento. Se liberan trampas extracelulares de neutrófilos (NETS), que acompañado de la activación del complemento, induce la liberación de factor tisular.[49]

Algunos pacientes con infección grave por COVID-19, desarrollan coagulopatía intravascular diseminada con activación fulminante de factores de la coagulación y consumo de estos. Se caracteriza por retrasos en los tiempos de coagulación (PT y PTT), plaquetas bajas y fibrinógeno disminuido (< 1.0 g / L) debido a su consumo. Las complicaciones trombóticas incluyen: embolia pulmonar y accidentes cerebrovasculares.

El estado de hipercoagulabilidad de la COVID-19 también puede contribuir a émbolos pulmonares crónicos. Embolias pulmonares pequeñas han sido visualizadas en pacientes con dímeros D persistentemente elevados varios meses después de su infección inicial, lo cual, puede explicar la disnea de esfuerzo.[13]

Los pacientes que tienen una mayor prevalencia de tromboembolismo venoso, son los pacientes ingresados en una UCI (45.6% vs 23% de los pacientes no ingresados).



Las tasas de eventos de tromboembolismo venoso en la COVID-19, son considerablemente más altas que las reportadas previamente en enfermos quirúrgicos y no quirúrgicos ingresados a una UCI y al menos, tres veces más alto que en pacientes críticos y no críticos ingresados por otras infecciones respiratorias virales.^[57]

Los pacientes que presentan signos y síntomas de trombosis venosa profunda y tienen factores de riesgo, acompañado de un deterioro inexplicable y repentino del estado respiratorio, así como hipotensión y / o taquicardia inexplicable, deben ser evaluados clínicamente más a fondo para descartar complicaciones trombóticas. Una prueba de dímero D de alta sensibilidad, negativa, razonablemente descarta un cuadro trombótico venoso, mientras que, un prueba positiva no confirma el diagnóstico.^[41]

MANIFESTACIONES GASTROINTESTINALES

Se han informado casos de pancreatitis aguda en pacientes con COVID-19, pero no está claro si el SARS-CoV-2 puede inducir pancreatitis crónica. En términos hepáticos, los resultados a largo plazo son escasos, la resonancia magnética hepática realizada 2-3 meses después del inicio de la enfermedad reveló signos de fibro-inflamación. Por lo tanto, se debe considerar el seguimiento de los síntomas gastrointestinales de aparición temprana y tardía, junto con la monitorización de las pruebas de función hepática. De hecho, el SARS-CoV-2 puede persistir en el intestino durante semanas después del diagnóstico inicial de COVID-19, incluso sin síntomas gastrointestinales prominentes. Esto podría explicar algunos de los síntomas a largo plazo de algunos pacientes, como dispepsia y manifestaciones del síndrome de intestino irritable.^[56]

La COVID-19 puede alterar el microbioma del intestino, lo que puede permitir infecciones oportunistas.^[58]

En una revisión de 11 estudios observacionales con un total de 2,034 pacientes, la prevalencia general de la enfermedad hepática crónica fue del 3%. Individuos con COVID-19 grave, tenían alteraciones relevantes de las enzimas hepáticas y del perfil de coagulación, probablemente debido a la respuesta de la inmunidad innata. No se demostró que la enfermedad hepática crónica influyera a la gravedad de la COVID-19. Sin embargo, estudios más recientes demostraron de manera convincente que la enfermedad hepática crónica subyacente condiciona a peores resultados y presentaciones más graves de la enfermedad.^[59] La mala evolución en pacientes con COVID-19 y trastornos metabólicos, podría ser consecuencia de un proceso de “inflamación aguda-crónica”, donde tal vez, la inflamación basal crónica de pacientes con trastornos metabólicos como hígado graso asociado a disfunción metabólica (MAFLD) y fibrosis hepática, podría aumentar el riesgo de una respuesta hiperinflamatoria. Hasta un 10% de los pacientes con MAFLD tienen fibrosis avanzada y, lo que es más importante, su presencia se asocia con enfermedades concomitantes como infecciones. La presencia de fibrosis más que la presencia de MAFLD, tiene un impacto en el riesgo de necesidad de ventilación mecánica, desarrollo de lesión renal aguda y mayor mortalidad en pacientes con COVID-19. No está claro si COVID-19 es el único responsable del desarrollo de la lesión hepática o si la lesión hepática es una consecuencia de la inflamación sistémica causada por el virus o de la lesión hepática inducida por fármacos.^[60]

En México, la evidencia muestra que el síntoma más prevalente varía dependiendo de



la región. La diarrea y el dolor abdominal es mas común en la región oeste, mientras que la nausea y el vómito es más frecuente en la región sureste. Se cree que este comportamiento sintomatológico puede ser explicado por factores genéticos y por la composición étnica de nuestro país, sin embargo, se necesitan estudios epidemiológicos más detallados por región para poder entender mejor este fenómeno.^[61]

MANIFESTACIONES RENALES

Aproximadamente, 28% de los pacientes hospitalizados por COVID son diagnosticados con lesión renal aguda y hasta un 9% reciben terapia de reemplazo renal. Los efectos potenciales, del SARS COV-2 sobre el riñón pueden incluir: daño endotelial por la entrada viral, activación del complemento, inflamación local y glomerulopatía colapsante. Sin embargo, existen algunos mecanismos indirectos de daño como la sepsis, uso de medicamentos nefrotóxicos, inflamación sistémica, hipercoagulabilidad y enfermedad trombotica. Aunque es bien sabido que la lesión renal aguda (LRA), puede llevar a una enfermedad renal crónica (ERC), se tiene poca información sobre los efectos de SARS CoV-2 a largo plazo en el riñón.

Muchos de los efectos, directos e indirectos, del SARS COV-2, pueden persistir durante la recuperación y puede condicionar reincidencias de cuadros sépticos, lesión renal aguda recurrente y, por lo tanto, incrementar el riesgo de ERC.

Un nuevo diagnóstico de diabetes mellitus, o un empeoramiento de la enfermedad cardiovascular debido a la COVID-19, puede retrasar la recuperación de la (LRA).

La relación de entre la COVID -19 y la ERC, parece ser bidireccional. Una ERC, incrementa el riesgo de COVID-19 así como el riesgo de una LRA asociada, mientras que el

incremento de la severidad de la LRA, puede asociarse con: disfunción renal persistente, recuperación mas lenta o la necesidad a largo pazo de diálisis.

Reportes iniciales sugieren que las manifestaciones de COVID en el sistema renal son similares a los observados en sobrevivientes de sepsis y a un síndrome de insuficiencia respiratoria grave. La COVID-19 incrementa el riesgo de sufrir ERC y este riesgo es mayor conforme la cantidad de comorbilidades presente el paciente. Aunque en muchos pacientes, la creatinina sérica, vuelve a la normalidad, posterior a una LRA, los riñones, probablemente nunca se recuperan del todo.

Los estudios preclínicos han demostrado el desarrollo y persistencia de inflamación, fibrosis renal, expresión anormal de genes de perfil renal y déficits funcionales después de una lesión isquémica renal, a pesar del retorno de las concentraciones de creatinina sérica a valores normales.

Se observo que el riesgo de sufrir ERC en pacientes hospitalizados por COVID-19, es similar al observado en pacientes hospitalizados por influenza.^[62]

En un análisis retrospectivo, de 85 pacientes con diagnóstico de COVID-19 y 6 histopatologías de pacientes *post mortem*, se encontró que 27% tenían LRA basado en tasa de filtración glomerular (BUN), creatinina y otros parámetros no especificados en el estudio.

Modelos histológicos de los pacientes *post-mortem* se hicieron con tinción hematoxilina-eosina en donde se notaba que los pacientes tenían daño tubular de moderado a severo. De igual forma, se realizaron ensayos de hibridación *in situ*, que demostraron acumulación de RNA viral en los túbulos. Posteriormente, una doble tinción de inmunofluorescencia, demostró positividad para ACE-2. La infección de SARS CoV2 en los



túbulos renales, desencadenan la expresión de moléculas asociadas a daño tisular incluyendo DP2 y prostaglandina D sintetasas lo que facilita la infiltración de macrófagos CD 68+ en el intersticio tubular y la deposición de complemento C5b-9 en los túbulos. Esto explica como la infección por SARS COV-2 induce fallo renal agudo.

En los pacientes se encontraron niveles mas altos de glucosa en orina y desordenes electrolíticos, lo que sugiere que el SARS COV 2 provoca un daño tubular en lugar de un daño glomerular. Aunque la tasa poblacional en este estudio es muy pequeña en cuanto a pacientes que usan IECAS o ARAS, todo indica, que el uso de estos medicamentos en pacientes hipertensos no incrementa la mortalidad en pacientes internados con COVID-19. Las muestras con hematoxilina y eosina demostraron diferentes grados de necrosis tubular; desprendimiento de las células en cepillo luminales; degeneración de vacuolas y infiltración de leucocitos. En ningún paciente, se encontró evidencia de daño glomerular agudo.

Estas manifestaciones parecieran ser diferentes al cuadro característico de una nefritis o un síndrome nefrótico en donde los signos patológicos, se encuentran principalmente en el glomérulo, rara vez acompañado de daño tubular. El cuadro tampoco coincide con daño tubular tóxico, el cual se manifiesta con exfoliación y necrosis de células tubulares y edema intersticial, pero sin infiltración leucocitaria. La necrosis tubular aguda tiene daño en todos los túbulos renales, pero el daño en la membrana basal también es común, cosa que no se encontró en pacientes con COVID-19.

Los resultados arrojaron que todos los tejidos renales de las autopsias de pacientes COVID 19 manifestaron señales positivas para la proteína Spike y la expresión positiva se encontró en los túbulos y en algunas células infiltrativas, demostrando que el SARS

COV2 infecta directamente los túbulos renales humanos. Curiosamente, algunos túbulos también tuvieron señales positivas para la proteína Spike del SARS COV-2, lo que se traduce como que el virus tiene la capacidad de replicarse en vivo.

La expresión de la proteína Spike y de la proteína de nucleocápside, fueron evaluados adicionalmente por inmunohistoquímica, demostrando que ambas proteínas pudieron ser vistas en todas las muestras de tejido renal, con expresión restringida únicamente a túbulos y ausentes en glomérulos. Pareciera que el SARS COV-2 induce directamente un daño hipóxico en los tubular. Las citocinas pro inflamatorias leucocitarias como IL-6 II- β y factor de necrosis tumoral alfa, induce apoptosis y piroptosis, acelerando el daño tubular y fibrosis intersticial. La deposición de complejo de membrana C5b-9 en el túbulo, también puede ser el responsable de este daño.

La evidencia revela que la proteinuria y a hematuria son manifestaciones comunes en pacientes con COVID-19. El daño renal agudo puede ser una de las principales causas de falla multiorgánica y eventual muerte. Los pacientes post-COVID-19 con disfunción renal pueden beneficiarse de una monitorización temprana y continua.^[63]

MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS

La presentación clínica varía desde síntomas leves como: disminución de la fuerza muscular en extremidades; parestesias; síntomas autonómicos persistentes por más de 100 días valorados con exámenes de conductancia electroquímica como: sudores nocturnos, taquicardia en ejercicio leve o al estar de pie y desregulación de la temperatura ^[13] y parálisis facial; hasta afectaciones graves como afectación de los músculos respiratorio, ataxia de extremidades ,encefalopatía, deterioro cognitivo, eventos cerebrovasculares, convul-



siones, lesiones hipóxicas cerebrales, signos del tracto cortico espinal, mielitis transversa (proceso inflamatorio medular espinal, producto de un proceso inmunológico dirigido al sistema nervioso periférico que puede resultar en muerte neuronal o lesiones del tracto espinal), síndrome disejecutivo, poli-neuro/miopatía, síndrome de Guillain-Barré, parkinsonismo, ictus isquémico, encefalopatía séptica no inmunológica autoinmunidad adaptativa, activación microglial, perfil de citocinas desadaptativo, síndrome opsoclonomiocolono y deterioro cognitivo.^{[58] [13]}

El deterioro cognitivo puede entenderse como la pérdida del rendimiento cognitivo. Puede ser lineal y natural o puede tener una característica de pérdida no lineal y acelerada, por lo tanto, se puede suponer que en un lugar con una alta incidencia de contagios COVID-19, la confusión o la desorientación, pueden incrementar la sospecha de infección por SARS COV-2.^{[66] [68]}

El tiempo entre la aparición de los síntomas de COVID-19, la aparición de los síntomas neurológicos y la PCR negativa, en la mayoría de los pacientes, sugiere un mecanismo pos infeccioso en lugar de uno infeccioso directo.^[65]

Se han informado síntomas de meningoencefalitis en donde los pacientes presentaron confusión en tiempo y lugar y un estado mental alterado en un 22.2%. Los signos clásicos de Kernig y Brudzinski no se documentaron con frecuencia, mientras que la rigidez de nuca tuvo mayor incidencia (9.2%). Se asume que la infección cerebral en el contexto de la infección por SARS-CoV-2, puede conducir a una pleocitosis del líquido cerebral espinal con predominio linfocítico acompañada de un aumento significativo en el nivel de proteínas, ambos apuntando hacia una inflamación intratecal.^[66]

Una revisión de 38 artículos arrojó 78 casos de desmielinización. La presentación

más común de los síntomas neurológicos fue: letargo, percepción sensorial alterada con o sin convulsiones. En algunos casos, los síntomas se presentaron unas pocas semanas después de la infección por COVID-19, mientras, que otros, comenzaron en la presentación inicial y se superpusieron con síntomas del mismo COVID-19. Esta afectación imitó una variedad de afecciones siendo el cuadro de encefalitis / encefalomielitis, el más común en hasta un 91%. Sigue siendo una interrogante si la desmielinización representa una manifestación de invasión viral directa al SNC, o es un proceso inmunomediado que desencadena otras condiciones bien conocidas, o simplemente una secuela de la hipoxia que afecta al SNC.^[69]

Alteraciones olfatorias

Las características neurotrópicas, neuroinvasivas y neurovirulentas del SARS-CoV-2 no se comprenden del todo. El virus es altamente patógeno y posiblemente, infecta a varios tipos de células y de tejidos. Como resultado, la infección del SARS-CoV-2 causa una variedad de síntomas sistémicos, sin embargo, no está claro si los síntomas son el resultado de una invasión viral; una desregulación e inflamación sistémica o, microangiopatía generalizada.

No está claro si las difentes cepas son explícitamente trópicas, citopáticas o ambas, para el tejido neural (neuronas y glía) o la neurovasculatura (endotelio). En individuos con COVID-19 que aún no han recuperado la función olfativa inicial, no está claro si el deterioro crónico se debe al daño irreversible de las neuronas del tracto olfatorio intranasal, incrustadas en el epitelio de la bóveda nasal, a un daño del bulbo olfatorio o, a una disfunción dentro de otras vías del sistema nervioso central.

El sistema nervioso central está protegido de la infección por mecanismos de defensa intrínsecos e innatos. La liberación de cito-



cinas antivirales no citolíticas por células inflamatorias gliales activadas o infiltrantes, es el mecanismo habitual para bloquear la replicación viral y la diseminación en el SNC (algunos datos de autopsias mostraron activación de astrocitos y microglia con infiltración de células T citotóxicas, particularmente en el tronco encefálico.^[69]

Se están realizando muchas investigaciones sobre hasta qué punto los síntomas neurológicos de la COVID-19 se deben al efecto directo neuronal frente a la desregulación desadaptativa de citocinas. La hipótesis de la tormenta de citocinas establece que la enfermedad neurológica post-viral se debe a una inmunopatología desenfrenada y estéril con una replicación viral que juega un papel iniciador, pero que tiene un rol secundario.

La disfunción olfativa persistente es una característica única de pacientes con COVID-19 y sugiere, alteraciones persistentes en las neuronas olfativas primarias dentro del sistema intracraneal olfatorio.

Un mecanismo propuesto para la invasión viral, implica la focalización directa del SARS-CoV-2 en células sustentaculares, que expresan el receptor de ACE2 TMPRSS2 (sin embargo, no se conoce si las neuronas sensoriales vagales de las vías respiratorias humanas expresan ACE2 o TMPRSS2, o pueden ser infectadas por SARS-CoV-2.^[51]

Una vez infectadas y dañadas, estas células, podrían interrumpir la electrofisiología y homeostasis bioquímica de las neuronas sensoriales olfativas, y así, el entorno de recursos restringidos resultante, podría silenciar el receptor olfativo.

La mediana de tiempo de recuperación de la función olfatoria, es aproximadamente de 10 días, aunque, la hiposmia residual, junto con las distorsiones perceptuales, pueden persistir por más tiempo. Un deterioro olfativo continuo no refleja un estado contagioso o persistencia de Infección por SARS-CoV-2.^[70]

No está claro si el uso de esteroides soluciona los problemas del sentido olfatorio post-COVID-19, o si potencialmente puede causar algún daño.^[71]

Se recomienda tener precaución al momento de valorar este cuadro en adultos mayores. Es necesario mantener en mente que las alteraciones olfatorias en Adultos mayores también se ha asociado con otras enfermedades neurodegenerativas relacionadas a una infección viral.^[72]

Alteraciones psicológicas/cognitivas

Un estudio canadiense sugiere que, aproximadamente un 33% de los pacientes recuperados de COVID-19, reportan una afectación significativa a la salud mental un año posterior a la enfermedad. Se han reportado factores estresantes como: estigmatización, muerte de familiares y compañeros de trabajo, incapacidad para asistir servicios funerarios, tensión emocional provocada por la cuarentena y el aislamiento, temor abrumador por su salud física, y preocupación de transmitir el virus a sus seres queridos.^[73]

Un estudio de 81,337 pacientes, apoyó la hipótesis de que la infección por COVID-19, está asociada con déficits cognitivos que persisten en la fase de recuperación. Los déficits observados variaron en escala con la gravedad de síntomas respiratorios, incluso en los casos más leves, estos déficits no pudieron explicarse por otra causa como: edad, estatus socioeconómico, o algunas otras variables demográficas.

Los déficits afectaron a múltiples pruebas, pero a diferentes grados. Al examinar a toda la población, los déficits fueron más pronunciados en paradigmas que evalúan funciones cognitivas como como razonamiento, resolución de problemas, planificación espacial y detección de objetivos.^[75]

Diagnósticos psiquiátricos previos e índices inmunoinflamatorio sistémicos elevados,



están asociados con mayores problemas psiquiátricos post-COVID.^[34]

Los adultos tienen un doble riesgo de ser diagnosticados con un trastorno psiquiátrico después del COVID-19 como: ansiedad, insomnio y demencia.^[4]

La evidencia de algunos estudios arrojan que la actual pandemia por SARS CoV-2, ha causado impactos en la salud mental, más profundos, que los impactos orgánicos en sí mismo.^[76] La evidencia sugiere que ser mujer y presentar una forma grave de la enfermedad, son factores de riesgo para desarrollar síntomas psicológicos persistentes. Se encontró que las mujeres sobrevivientes tenían niveles más altos de estrés, depresión y ansiedad.^[74]

Existe evidencia que ha demostrado que las tasas de incidencia de manifestaciones emocionales, caracterizadas por ansiedad y cambios de humor, fueron elevadas, durante los primeros seis meses, pero menores que dentro de los primeros 3, sin embargo, esta información debe tomarse con precaución ya que, existen estudios que no apoyan esta información.^[77]

La evidencia actual sugiere que la pandemia de COVID-19 aumentará la necesidad de atención psicológica/psiquiátrica para los pacientes con COVID-19.^[67] Se requiere un enfoque equilibrado que aborde los determinantes sociales de la salud mental y las necesidades clínicas individuales de personas con trastornos de salud mental. Intervenciones en materia de salud mental que no tomen en cuenta los determinantes sociales de enfermedad mental, especialmente aquellos exacerbados por la COVID-19, no lograrán sus impactos previstos.^[78]

MANIFESTACIONES MÚSCULO ESQUELÉTICAS

Deficiencias físicas, caracterizadas por contracturas, debilidad muscular significativa,

y limitaciones de movilidad, pueden durar meses o años. El riesgo aumenta con el ingreso a una UCI, por el uso de la sedación, uso de neurobloqueadores, e inmovilidad. Además, largos períodos de la ventilación hacen que los pacientes sean propensos a la atrofia muscular y debilidad. La evidencia sugiere que aproximadamente 61,5% de los pacientes en países desarrollados, retrasa su regreso al trabajo al menos 5 semanas desde el inicio de los síntomas, siendo las principales causas, la fatiga y la debilidad.^{[79] [73]}

Los resultados de un estudio transversal con un seguimiento medio de 30 días, mostraron que solo el 67% volvía a estar completamente activo y el 22% podía realizar tareas domésticas ligeras pero no podía hacer ejercicio físico.^[80]

MANIFESTACIONES ODONTOLÓGICAS

Se ha reportado una alta prevalencia de disfunción gustativa (los trastornos del gusto se clasifican como trastornos cuantitativos o cualitativos, de los cuales hipoageusia es una disminución del sentido del gusto, ageusia es la ausencia del sentido del gusto, y la disgeusia es una distorsión cualitativa de la percepción del gusto), xerostomía, sialoadenitis y reacciones inflamatorias en las glándulas salivales y en la lengua. Existe evidencia sobre infecciones fúngicas oportunistas (especialmente por mucormicosis, probablemente como resultado de la terapia con esteroides así como en pacientes diabéticos no controlados) ulceraciones e infección por HSV-1 debido a las intervenciones terapéuticas de COVID-19.

Otros informes han mostrado infecciones secundarias como gingivitis y periodontitis debido a una respuesta inflamatoria desregulada y una tormenta de citocinas. Además, existen informes de estomatitis herpéticas recurrentes, ampollas en la mucosa labial interna, gingivitis



descamativa, papilas interdentes necróticas, sangrado gingival no provocado, úlceras linguales, lesiones eritematosas y erosiones en labios y mucosa bucal.

Se recomienda realizar un examen intraoral extenso en pacientes con COVID-19 para encontrar alguna manifestación oral relacionada. Los dentistas deben tener un alto grado de sospecha clínica y mantener la mucormicosis asociada a COVID-19 en el diferencial de un paciente gravemente enfermo con y con diagnóstico de diabetes mellitus, especialmente, si se observan presentaciones rinoorbitarias o rinocerebrales.^[81]

MANIFESTACIONES DERMATOLÓGICAS

Los signos y síntomas cutáneos pueden desarrollarse de tres días antes, hasta 13 días después del diagnóstico de COVID-19. En el 12.5% de los casos, las lesiones cutáneas se desarrollan previas a los síntomas pulmonares, según la evidencia disponible. La ubicación y la duración de las lesiones cutáneas, además de la edad del paciente, pueden desempeñar un papel importante en la determinación del diagnóstico y pronóstico de los hallazgos cutáneos.^[83]

Se han reportado estimados sobre la duración de las diferentes manifestaciones dermatológicas: erupciones de urticaria (4 días, máximo 28), erupciones papuloescamosas (20 días, máximo de 70) y pernio (manifestaciones en pie atribuidas a la inflamación en pequeños vasos acrales, destacando el papel la inflamación crónica y la vasculitis) con una duración de 12 días, máximo de 133. La mayoría de estos casos representan un problema epidemiológico sin un diagnóstico molecular o serológico confirmado.^[84]

Se han informado casos de alopecia en hasta un 28,6% de los pacientes.^[34]

La caída del cabello después de COVID-19 podría considerarse como un efluvio

telógeno, definido por la caída difusa del cabello después de un factor estresante sistémico importante o una infección. Las transiciones foliculares prematuras hacen que pase de la fase de crecimiento activo (anágena) a la fase de reposo (telógena). Es una condición auto limitante que dura aproximadamente 3 meses, pero podría causar estrés emocional.^[4]

MANIFESTACIONES REPRODUCTIVAS

Hay poca evidencia que sugiera la presencia del virus SARS-CoV-2 en el tracto reproductivo masculino, sin embargo, la COVID-19 puede tener un impacto negativo sobre la espermatogénesis y la fertilidad masculina. La evidencia actual, sugiere que los mecanismos no específicos asociados con la respuesta inmune reproductiva sistémica y local, podrían explicar el impacto. Cualquier repercusión negativa a largo plazo, sobre la reproducción masculina permanece inexplorado y requiere mayor consideración en el futuro.^[85]

POBLACIÓN PEDIÁTRICA

Si bien, actualmente, se desconoce la causa exacta, por la cual, los niños que presentan síntomas de inflamación multisistémica, hay evidencia que evidencia una respuesta inmune secundaria a la infección por SARS-CoV-2. Una de las teorías es que, los elevados niveles de proteína S1 del SARS-CoV-2 en pacientes con inflamación multisistémica, aumenta los niveles de zonulina en la sangre, una proteína que regula permeabilidad gastrointestinal modulando las uniones intercelulares. El aumento de la permeabilidad intestinal, causado por niveles elevados de esta proteína, permite la fuga de antígenos de SARS COV- 2 en el torrente sanguíneo, provocando afectaciones neurológicas específicas como: convulsiones,



Figura 2. Neumomediastino y neumonía por covid. Foto: Luis Felipe Alva López.

encefalopatía y signos meníngeos, especialmente en niños con presentaciones graves de la enfermedad, pero sobre todo, con pacientes que presentaron una respuesta inflamatoria multisistémica o Kawasaki “like”. La cefalea y la fatiga, fueron los síntomas neurológicos inespecíficos más comunes.^{[86] [87]}

Se calcula que aproximadamente un 4.4% de los pacientes, presenta sintomatología, ≥ 28 días siendo fatiga, cefalea, anosmia y faringodinia los síntomas mas comunes. Existe evidencia que sugiere que aproximadamente, 1.8% de los pacientes tuvo sintomatología los ≥ 56 días. Se ha encontrado relación entre mayores tasas de síntomas persistentes y pacientes que sufrieron síndrome de inflamción multisistémico.^{[88] [89]}

Se ha estudiado el riesgo de desarrollar una arritmia ventricular en esta población, por lo que, se debe realizar un ECG basal en todos los niños positivos para COVID-19 especialmente en aquellos en los que se planea indicar medicamentos que prolongan el intervalo QT, por lo que recomienda realizar una monitorización seriada.^[90]

Durante la pandemia de COVID-19, la alta

incertidumbre y el estrés, ha mermado la salud psicológica de la población pediátrica, lo que se ha visto reflejado en una disminución de la calidad de vida. Esta población, puede ser más susceptibles a los impactos en la salud mental relacionados con su vulnerabilidad por encontrarse en una etapa de desarrollo, miedo a la infección, confinamiento en el hogar, suspensión de actividades escolares extracurriculares y distanciamiento social. Los hallazgos preliminares sugieren un aumento en la prevalencia de ideación suicida, suicidio y autolesiones entre niños y adolescentes durante la actual pandemia.^{[91] [92]}

Ser capaz de contextualizar la COVID-19 en niños se complica por la falta de datos sobre los perfiles de enfermedad después de otras infecciones virales.^[88]

Predictores de COVID- Long

El tabaquismo, el alcoholismo crónico y una estadía prolongada en la UCI, son factores asociados con COVID-Long.

Se he informado sobre la distribución alterada de los genes relacionados con ACE-2 y CD-147 en sujetos con obesidad, EPOC, hipertensión, tabaquismo y en el sexo masculino en relación con el desarrollo de enfermedad grave. Existe información que señala que aquellos pacientes que refirieron > 5 síntomas en la primera semana, eran significativamente más propensos a sufrir síntomas después del día 28, y sugiere, que esta característica fue predictiva en ambos sexos y en todos los grupos de edad con un AUC-ROC (área bajo la curva de la curva de la característica operativa del receptor) del 76,8%.

El predictor más fuerte fue aumento de la edad (29,2%) seguido por el número de síntomas durante la primera semana (16,3%). La importancia de la característica fue relativamente similar en modelos específicos por edad. Se piensa que en pacientes mayores de 70 años, características tales como: fie-



bre, anosmia y comorbilidades, podrían ser señales de alerta temprana.^[93]

En casos de neumonía grave con opacidades radiográficas en > 50% de la superficie pulmonar y una mayor frecuencia cardíaca al momento del ingreso, podrían ser predictores independientes de COVID-Long.^[34]

Mujeres < 50 años podrían tener 5 veces menos probabilidades de sentirse completamente recuperadas, de experimentar fatiga, 7 veces más probabilidades de experimentar disnea, 2 veces más probabilidades de desarrollar una nueva discapacidad y aquellas con enfermedad aguda grave y la necesidad de cuidados intensivos pueden tener los peores resultados. Del mismo modo, aquellos que recibieron ventilación mecánica invasiva podrían ser de 3 a 6 veces menos propensos a sentirse completamente recuperados (Se deben considerar los casos reportados sobre barotrauma secundario a una ventilación mecánica invasiva. Caracterizado por ruptura alveolar y fuga del aire a los espacios broncovasculares. Se le ha atribuido una mortalidad de hasta el 31.1%, sin embargo hay poca evidencia de las secuelas pulmonares asociadas a esta condición.^[94]

Para los resultados secundarios, la edad no pareció estar asociada con mejores o peores resultados a largo plazo. Pacientes que sufren de una o más comorbilidades, pueden tener mayor probabilidad de experimentar fatiga, discapacidad y un peor estado de salud.^[95]

TRATAMIENTO

Aún se encuentra en estudio si los antihistamínicos tienen potencial para el tratamiento de COVID-Long. Se ha propuesto el uso de antidepresivos (recapturadores de serotonina y noradrenalina, así como inhibidores selectivos de la receptación de serotonina) para reducir la sintomatología. El uso de estos medicamentos, se ha asociado con una

reducción del riesgo de intubación o muerte en COVID-19 y una reducción de marcadores inflamatorios periféricos.^[58]

Aunque la trombogenicidad de COVID-19 difiere considerablemente de otras enfermedades infecciosas y no infecciosas graves, el riesgo de hemorragia, especialmente en pacientes gravemente enfermos, sigue siendo una grave preocupación ya que las complicaciones hemorrágicas son facilitadas por trombocitopenia, disfunción plaquetaria o deficiencias del factor de coagulación, o ambas. A menudo, estas condiciones están presentes en pacientes COVID-19 críticos, (producto de un proceso inflamatorio grave) que da como resultado, una caída en los factores de coagulación detectables, una función hemostática reducida y, por lo tanto, un mayor riesgo de hemorragia.^{[41][57]}

En el manejo clínico de post-COVID que se presenta con tos crónica, es importante excluir cualquier patología o causas estructurales, como daño fibrótico o daño a las vías respiratorias causado por el mismo SARS-CoV-2 o por el tratamiento médico. Existe evidencia que apoya el uso de antitusivos derivados de opioides (codeína o morfina en dosis bajas) los cuales podrían ejercer efectos al actuar sobre la red refleja de la tos en el tronco encefálico y podría tener algunos efectos en la supresión de la misma, sobre todo en las primeras etapas. Sin embargo, los opiáceos no son universalmente eficaces y tienen riesgos asociados de dependencia, abuso o efectos secundarios centrales.^[51]

Rol del ejercicio en el tratamiento

La liberación regular de citocinas antiinflamatorias derivadas de los músculos (IL-6, IL-7, IL-10, IL-15), vinculado con la inhibición de citocinas proinflamatorias (IL-1, IL-18, TNF-), se supone que desempeñan un papel importante, de hecho, existe una creciente evidencia que sugiere un efecto anticancer

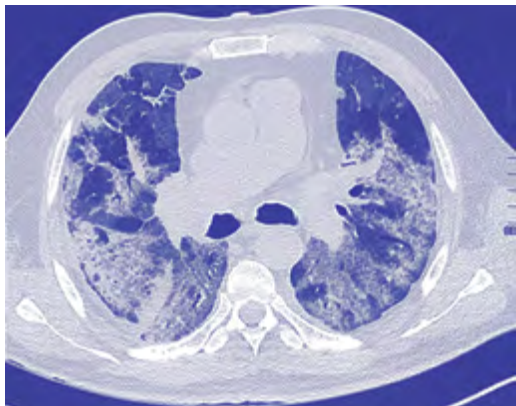


Figura 3. Patron en mosaico de Hemorragia post covid.
Foto: Luis Felipe Alva López.

cerígeno del ejercicio a través de cambios directos en las proteínas circulantes, moléculas y metabolitos. El ejercicio atenúa la inmunosenescencia al mantener la reserva de células T periféricas y compartimentos de células asesinas naturales, y parece probable que mejore la respuesta inmune a antígenos del SARS-CoV-2.

Recientemente, se ha descrito que un programa de rehabilitación pulmonar después de la hospitalización puede promover una mejoría en la función respiratoria, una mejoría en la calidad de vida, aumento de la movilidad y mejoría función psicológica en adultos mayores con COVID-19. Se debe enfatizar que los programas de rehabilitación no puede separarse de la asistencia médica y reconocer que, en la actualidad, no hay estudios controlados aleatorizados para establecer la eficacia de estos programas.^[96]

Para combatir eficazmente el síndrome COVID-Long, se requerirá un enfoque multifacético. La práctica actual consiste en hacer un seguimiento de las personas a través de los síntomas auto informados en clínicas ambulatorias remotas. Sin embargo, las investigaciones de elección para varios síntomas, el seguimiento posterior y la necesidad de

derivación a atención especializada aún no se han estandarizado.^[98]

CONCLUSIÓN

Actualmente, se esta impulsando la iniciativa para la creación de clínicas multidisciplinarias para la atención de pacientes COVID-Long. Estas clínicas, pueden formar la base para estudios internacionales en múltiples sitios, así como para la evaluación de intervenciones enfocadas en la prevención de morbilidad adicional o mejorar el retorno a la normalidad. Sin embargo, la provisión y el acceso a tales clínicas, podría ser un desafío en algunos países de bajos y medianos ingresos donde el número de profesionales de la salud *per cápita* y la disponibilidad de recursos, ya es menor que en los países de altos ingresos.^[99]

En definitiva, la respuesta inflamatoria en los pacientes con COVID-Long parece única, que se caracteriza por un perfil capaz de inducir la activación de células T efectoras con propiedades pro-inflamatorias y la capacidad de generar una respuesta inmune eficaz para eliminar el virus, pero sin las señales de reclutamiento adecuadas para atraer las células T activadas.^[1]

Una comprensión integral de las necesidades de atención del paciente más allá de la fase aguda ayudará en el desarrollo de infraestructura de clínicas COVID-Long.^[52]

Si bien es cierto que la pandemia ha cambiado algunas actividades regulares médicas, las consecuencias a largo plazo de la investigación basada en ética, deberían prevalecer. Los investigadores, deben observar mas que nunca, los resultados de sus trabajos y deben comparar y confrontar dichos resultados en un día a día, con la literatura internacional disponible.^[100]

Comentarios:

El presente documento, fue elaborado con información extraída a partir de metaaná-



lisis, revisiones sistemáticas y estudios de cohorte.

Con esta revisión, se busca despertar interés sobre la importancia de las políticas públicas y de salud enfocadas en reducir contagios no solo por la enfermedad en sí misma, si no también, por la gran cantidad de consecuencias a largo plazo a la que puede condicionar una infección por SARS CoV-2.

También es de interés para la salud pública diseñar estrategias que permitan afrontar tanto los problemas de la pandemia activa como, al mismo tiempo, tratar los casos recuperados que presentan complicaciones, para evitar que se cronifiquen y así, evitar repercusiones sobre la calidad de vida.^[101]

Al encontrarnos en una fase tan temprana de la pandemia y con múltiples estudios en diferentes fases de desarrollo, la información registrada en este escrito, debe tomarse con cautela. Es necesaria información e investigación complementaria.

Que esta investigación sirva como referente sobre la urgencia de implementar esfuerzos en la elaboración de protocolos de atención de pacientes post-COVID-19.

Agradecimientos:

A todo el personal de salud que ha participado en la primera línea de atención durante la pandemia de COVID-19 y a los que ya no están con por el cumplimiento de su deber. Que esas pérdidas, sean honradas con una práctica médica más ética, actualizada y humana.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rodríguez E, Gomez F *et al.* Guía clínica para la atención del paciente con long covid o covid persistente. 2021;1–115.
2. Núñez I, Belaunzarán-zamudio PF, Carovega Y. Impact of RT-PCR Test False-Negative Results for SARS-CoV-2 Surveillance in Mexico. *Rev Invest Clin* 2020;73(2):120–6.
3. Oronsky B, Larson C, Hammond TC, Oronsky A, Kesari S, Lybeck M, *et al.* A Review of Persistent Post-COVID Syndrome (PPCS). *Clin Rev Allergy Immunol* [Internet] 2021;(0123456789). Available from: <https://doi.org/10.1007/s12016-021-08848-3>
4. Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, Sepulveda R, Rebolledo PA, Cuapio A, *et al.* More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* [Internet] 2021;11(1):1–12. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-95565-8>
5. Fernández-De-las-peñas C, Palacios-Ceña D, Gómez-Mayordomo V, Cuadrado ML, Florencio LL. Defining post-covid symptoms (Post-acute covid, long covid, persistent post-covid): An integrative classification. *Int J Environ Res Public Health* 2021;18(5):1–9.
6. Soriano V, Ganado-Pinilla P, Sánchez-Santos M, Barreiro P. Hot news: Unveiling long COVID-19 disease. *AIDS Rev* 2020;22(4):227–8.
7. Blomberg B, Mohn KGI, Brokstad KA, Zhou F, Linchhausen DW, Hansen BA, *et al.* Long COVID in a prospective cohort of home-isolated patients. *Nat Med* 2021;27 (September).
8. Nasserie T, Hittle M, Goodman SN. Assessment of the Frequency and Variety of Persistent Symptoms among Patients with COVID-19: A Systematic Review. *JAMA Netw Open* 2021;4(5):1–19.
9. Fernández-de-las-Peñas C, Palacios-Ceña D, Gómez-Mayordomo V, Florencio LL, Cuadrado ML, Plaza-Manzano G, *et al.* Prevalence of post-COVID-19 symptoms in hospitalized and non-hospitalized COVID-19 survivors: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Intern Med* 2021;(May).
10. Haft JW, Atluri P, Ailawadi G, Engelman DT, Grant MC, Hassan A, *et al.* Adult Cardiac Surgery During the COVID-19 Pandemic: A Tiered Patient Triage Guidance Statement. *Ann Thorac Surg* 2020;110(2):697–700.
11. British Society for Immunology. Long-term immunological health consequences of COVID-19. 2020;(August):1–13. Available from: https://www.immunology.org/sites/default/files/BSI_Briefing_Note_August_2020_FINAL.pdf%0Ahttps://www.immunology.org/news/covid-19-



- immunology-briefing-note-long-term-health-consequences?fbclid=IwAR3IsFch9v-UBeBtP66S_MtLSAotD5ARu4HEBAVC-2_zVB8FgcROxvir9jc
12. Cabrera Martimbianco AL, Pacheco RL, Bagattini ÂM, Riera R. Frequency, signs and symptoms, and criteria adopted for long COVID-19: A systematic review. *Int J Clin Pract* 2021;75(10):1–16.
 13. Larsen NW, Stiles LE, Miglis MG. Preparing for the long-haul: Autonomic complications of COVID-19. *Auton Neurosci Basic Clin* 2021;235(July).
 14. Nuzzo D, Vasto S, Scalisi L, Cottone S, Cambula G, Rizzo M, et al. Post-Acute COVID-19 Neurological Syndrome: A New Medical Challenge. *J Clin Med* 2021;10(9):1947.
 15. Mélo Silva Júnior ML De, Souza LMA De, Dutra REMC, Valente RGDM, Melo TS. Review on therapeutic targets for COVID-19: Insights from cytokine storm. *Postgrad Med J* 2021;97(1148):391–8.
 16. Flores-Silva FD, García-Grimshaw M, Valdés-Ferrer SI, Viguera-Hernández AP, Domínguez-Moreno R, Tristán-Samaniego DP, et al. Neurologic manifestations in hospitalized patients with COVID-19 in Mexico City. *PLoS One* 2021;16(4 April):1–12.
 17. Singh K, Mittal S, Gollapudi S, Butzmann A, Kumar J, Ohgami RS. A meta-analysis of SARS-CoV-2 patients identifies the combinatorial significance of D-dimer, C-reactive protein, lymphocyte, and neutrophil values as a predictor of disease severity. *Int J Lab Hematol* 2021;43(2):324–8.
 18. Ortiz-Brizuela E, Villanueva-Reza M, González-Lara MF, Tamez-Torres KM, Román-Montes CM, Díaz-Mejía BA, et al. Clinical and Epidemiological Characteristics of Patients Diagnosed With Covid-19 in a Tertiary Care Center in Mexico City: a Prospective Cohort Study. *Rev Invest Clin* 2020;72(3):165–77.
 19. Li Y, Deng Y, Ye L, Sun H, Du S, Huang H, et al. Clinical Significance of Plasma D-Dimer in COVID-19 Mortality. *Front Med* 2021;8(May):1–13.
 20. Garcia-Gordillo JA, Camiro-Zúñiga A, Aguilar-Soto M, Cuenca D, Cadena-Fernández A, Khouri LS, et al. COVID-IRS: A novel predictive score for risk of invasive mechanical ventilation in patients with COVID-19. *PLoS One* 2021;16(4 April):1–13.
 21. Vidal-Cevallos P, Higuera-De-La-Tijera F, Chávez-Tapia NC, Sanchez-Giron F, Cerda-Reyes E, Rosales-Salyano VH, et al. Lactate-dehydrogenase associated with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Mexico: a multicentre retrospective cohort study. *Ann Hepatol* 2021;24.
 22. Albarrán-Sánchez A, González-Ríos RD, Alberti-Minutti P, Noyola-García ME, Contreras-García CE, Anda-Garay JC, et al. Asociación de los índices neutrófilo/linfocito y linfocito/proteína C reactiva con mortalidad por COVID-19. *Gac Med Mex* 2020;156(6):553–8.
 23. Kammar-García A, de Vidal-Mayo JJ, Vera-Zertuche JM, Lazcano-Hernández M, Vera-López O, Segura-Badilla O, et al. Impact of comorbidities in Mexican SARS-CoV-2-positive patients: A retrospective analysis in a national cohort. *Rev Investig Clin* 2020;72(3):151–8.
 24. Vargas-Vázquez A, Bello-Chavolla OY, Ortiz-Brizuela E, Campos-Muñoz A, Mehta R, Villanueva-Reza M, et al. Impact of undiagnosed type 2 diabetes and pre-diabetes on severity and mortality for SARS-CoV-2 infection. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2021;9(1):1–7.
 25. Márquez-Salinas A, Fermín-Martínez CA, Antonio-Villa NE, Vargas-Vázquez A, Guerra EC, Campos-Muñoz A, et al. Adaptive Metabolic and Inflammatory Responses Identified Using Accelerated Aging Metrics Are Linked to Adverse Outcomes in Severe SARS-CoV-2 Infection. *Journals Gerontol - Ser A Biol Sci Med Sci* 2021;76(8):E117–26.
 26. Bello-Chavolla OY, González-Díaz A, Antonio-Villa NE, Fermín-Martínez CA, Márquez-Salinas A, Vargas-Vázquez A, et al. Unequal Impact of Structural Health Determinants and Comorbidity on COVID-19 Severity and Lethality in Older Mexican Adults: Considerations beyond Chronological Aging. *Journals Gerontol - Ser A Biol Sci Med Sci* 2021;76(3):E52–9.
 27. Murrieta-Peralta E, Chischitz-Condey AP, Holguin-Andrade KI, Cadena-Fernández



- A, Cervantes-Flores HA, Ramírez-Landero J, et al. Correlation of the severity index by tomography and prognosis of patients with covid-19 pneumonia. *Neumol y Cir Torax(Mexico)* 2021;80(1):19–28.
28. Olivas-Martínez A, Cárdenas-Fragoso JL, Jiménez JV, Lozano-Cruz OA, Ortiz-Brizuela E, Tovar-Méndez VH, et al. In-hospital mortality from severe COVID-19 in a tertiary care center in Mexico City; causes of death, risk factors and the impact of hospital saturation. *PLoS One* 2021;16(2 February):1–17.
29. Sánchez-Ríos CP, Jiménez-Cabrera OG, Barreto-Rodríguez O, Téllez-Navarrete NA. Covid-19 disease in hospitalized Mexican young adults. *Neumol y Cir Torax (Mexico)* 2021;80(2):105–10.
30. Moreno-Noguez M, Rivas-Ruiz R, Roy-García IA, Pacheco-Rosas DO, Moreno-Espinosa S, Flores-Pulido AA. Risk factors associated with SARS-CoV-2 pneumonia in the pediatric population. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2021;78(4):251–8.
31. González-García N, Castilla-Peón MF, Solórzano Santos F, Jiménez-Juárez RN, Martínez Bustamante ME, Minero Hibert MA, et al. Covid-19 Incidence and Mortality by Age Strata and Comorbidities in Mexico City: A Focus in the Pediatric Population. *Front Public Heal* 2021;9(September).
32. Garg M, Maralakunte M, Garg S, Dhooria S, Sehgal I, Bhalla AS, et al. The conundrum of 'long-covid-19: A narrative review. *Int J Gen Med* 2021;14:2491–506.
33. Romero-López JP, Carnalla-Cortés M, Pacheco-Olvera DL, Ocampo-Godínez JM, Oliva-Ramírez J, Moreno-Manjón J, et al. A bioinformatic prediction of antigen presentation from SARS-CoV-2 spike protein revealed a theoretical correlation of HLA-DRB1*01 with COVID-19 fatality in Mexican population: An ecological approach. *J Med Virol [Internet]* 2021;93(4):2029–38. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/jmv.26561>
34. Akbarialiabad H, Taghrir MH, Abdollahi A, Ghahramani N, Kumar M, Paydar S, et al. Long COVID, a comprehensive systematic scoping review. *Infection [Internet]* 2021;(0123456789). Available from: <https://doi.org/10.1007/s15010-021-01666-x>
35. Song JW, Zhang C, Fan X, Meng FP, Xu Z, Xia P, et al. Immunological and inflammatory profiles in mild and severe cases of COVID-19. *Nat Commun* 2020;11(1).
36. Garcia-Silva R, Hernandez-Dono S, Mena L, Granados J. Mexican Human Leukocyte Antigen Alleles Might Predict Clinical Outcome in Sars-Cov-2 Infected Patients. *Rev Invest Clin* 2020;72(3):178–9.
37. Proal AD, VanElzakker MB. Long COVID or Post-acute Sequelae of COVID-19 (PASC): An Overview of Biological Factors That May Contribute to Persistent Symptoms. *Front Microbiol* 2021;12(June):1–24.
38. Ramakrishnan RK, Kashour T, Hamid Q, Halwani R, Tleyjeh IM. Unraveling the Mystery Surrounding Post-Acute Sequelae of COVID-19. *Front Immunol* 2021;12(June):1–16.
39. Desimmie BA, Raru YY, Awadh HM, He P, Tekka S, Willenburg KS. Insights into sars-cov-2 persistence and its relevance. *Viruses* 2021;13(6).
40. Dy LF, Lintao RCV, Cordero CP, Cabaluna ITG, Dans LF. Prevalence and prognostic associations of cardiac abnormalities among hospitalized patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2021;11(1):1–10.
41. Gasecka A, Borovac JA, Guerreiro RA, Giustozzi M, Parker W, Caldeira D, et al. Thrombotic Complications in Patients with COVID-19: Pathophysiological Mechanisms, Diagnosis, and Treatment. *Cardiovasc Drugs Ther* 2021;35(2):215–29.
42. Long B, Brady WJ, Bridwell RE, Ramzy M, Montrieff T, Singh M, et al. Electrocardiographic manifestations of COVID-19. *Am J Emerg Med [Internet]* 2021;41:96–103. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.12.060>
43. Shchendrygina A, Nagel E, Puntmann VO, Valbuena-Lopez S. COVID-19 myocarditis and prospective heart failure burden [Internet]. *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* 2021;19(1):5–14. Available from: <https://doi.org/10.1080/14779072.2021.1844005>
44. Willi S, Lüthold R, Hunt A, Hänggi NV, Sejdiu D, Scaff C, et al. COVID-19 sequelae in adults aged less than 50 years: A systematic review. *Travel Med Infect Dis* 2021;40(February).



45. Dixit NM, Churchill A, Nsair A, Hsu JJ. Post-Acute COVID-19 Syndrome and the cardiovascular system: What is known? *Am Hear J Plus Cardiol Res Pract* 2021;5(April):100025.
46. Liu J, Deswal A, Khalid U. COVID-19 myocarditis and long-term heart failure sequelae. *Curr Opin Cardiol* 2021; 36(2):234–40.
47. Xiong Q, Xu M, Li J, Liu Y, Zhang J, Xu Y, *et al.* Clinical sequelae of COVID-19 survivors in Wuhan, China: a single-centre longitudinal study. *Clin Microbiol Infect* 2021;27(1):89–95.
48. Rai DK, Sharma P, Kumar R. Post covid 19 pulmonary fibrosis. Is it real threat? *Indian J Tuberc* 2021;68(3):330–3.
49. Wang F, Kream RM, Stefano GB. Long-term respiratory and neurological sequelae of COVID-19. *Med Sci Monit* 2020;26:1–10.
50. Bazdyrev E, Rusina P, Panova M, Novikov F, Grishagin I, Nebolsin V. Lung Fibrosis after COVID-19: Treatment Prospects. *Pharmaceuticals* 2021;14(8):807.
51. Song WJ, Hui CKM, Hull JH, Birring SS, McGarvey L, Mazzone SB, *et al.* Confronting COVID-19-associated cough and the post-COVID syndrome: role of viral neurotropism, neuroinflammation, and neuroimmune responses. *Lancet Respir Med* 2021;9(5):533–44.
52. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, Madhavan M V., McGroder C, Stevens JS, *et al.* Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med* [Internet] 2021;27(4):601–15. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41591-021-01283-z>
53. Munblit D, Bobkova P, Spiridonova E, Shikhaleva A, Gamirova A, Blyuss O, *et al.* Incidence and risk factors for persistent symptoms in adults previously hospitalized for COVID-19. *Clin Exp Allergy* 2021;51(9):1107–20.
54. Lewis KL, Helgeson SA, Tatari MM, Mallea JM, Baig HZ, Patel NM. COVID-19 and the effects on pulmonary function following infection: A retrospective analysis. *EClinicalMedicine* 2021;000.
55. Gochicoa-Rangel L, Torre-Bouscoulet L, Salles Rojas A, Guzmán-Valderrábano C, Silva-Cerón M, Benítez-Pérez RE, *et al.* Functional Respiratory Evaluation in the COVID-19 Era: The Role of Pulmonary Function Test Laboratories. *Rev Investig Clínica* 2020;1–6.
56. Korompoki E, Gavriatopoulou M, Hicklen RS, Ntanasis-Stathopoulos I, Kastritis E, Fotiou D, *et al.* Epidemiology and organ specific sequelae of post-acute COVID19: A narrative review. *J Infect* 2021;83(1):1–16.
57. Leentjens J, van Haaps TF, Wessels PF, Schutgens REG, Middeldorp S. COVID-19-associated coagulopathy and antithrombotic agents—lessons after 1 year. *Lancet Haematol* 2021;8(7):e524–33.
58. Crook H, Raza S, Nowell J, Young M, Edison P. Long covid - Mechanisms, risk factors, and management. *BMJ* 2021;374:1–18.
59. Sharma P, Kumar A, Anikhindi SH, Bansal N, Singla V, Shivam K, *et al.* Effect of COVID-19 on Pre-existing Liver disease: What Hepatologist Should Know? *J Clin Exp Hepatol* 2021;11(4):484–93.
60. Campos-Murguía A, Román-Calleja BM, Toledo-Coronado IV, González-Regueiro JA, Solís-Ortega AA, Kúsulaa-Delint D, *et al.* Liver fibrosis in patients with metabolic associated fatty liver disease is a risk factor for adverse outcomes in COVID-19. *Dig Liver Dis* 2021;53(5):525–33.
61. Pizuorno A, Fierro NA, Copado-Villagrana ED, Herrera-Solís ME, Oskrochi G, Brim H, *et al.* COVID-19 and gastrointestinal symptoms in Mexico, a systematic review: does location matter? *BMC Infect Dis* 2021;21(1):1–8.
62. Yende S, Parikh CR. Long COVID and kidney disease. *Nat Rev Nephrol* [Internet] 2021;0123456789:1–2. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41581-021-00487-3>
63. Diao B, Wang C, Wang R, Feng Z, Zhang J, Yang H, *et al.* Human kidney is a target for novel severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. *Nat Commun* [Internet] 2021;12(1):1–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41467-021-22781-1>
64. Camargo-Martínez W, Lozada-Martínez I, Escobar-Collazos A, Navarro-Coronado A, Moscote-Salazar L, Pacheco-Hernández A, *et al.* Post-COVID 19 neurological syndrome: Implications for sequelae's treatment. *J Clin Neurosci* 2021;88:219–25.
65. Sansone P, Giaccari LG, Aurilio C, Coppolino F, Esposito V, Fiore M, *et al.* Post-infectious



- guillain–barré syndrome related to sars-cov-2 infection: A systematic review. *Life* 2021;11(2):1–16.
66. Mondal R, Ganguly U, Deb S, Shome G, Pramanik S, Bandyopadhyay D, *et al.* Meningoencephalitis associated with COVID-19: a systematic review. *J Neurovirol* [Internet] 2021;27(1):12–25. Available from: <https://doi.org/10.1007/s13365-020-00923-3>
67. Pavli A, Theodoridou M, Maltezou HC. Post-COVID Syndrome: Incidence, Clinical Spectrum, and Challenges for Primary Healthcare Professionals. *Arch Med Res* 2021;52(6):575–81.
68. Damiano RF, Guedes BF, de Rocca CC, de Pádua Serafim A, Castro LHM, Munhoz CD, *et al.* Cognitive decline following acute viral infections: literature review and projections for post-COVID-19. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* [Internet] 2021;(0123456789):11–5. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00406-021-01286-4>
69. Ismail II, Salama S. Association of CNS demyelination and COVID-19 infection: an updated systematic review [Internet]. Springer Berlin Heidelberg; 2021. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00415-021-10752-x>
70. Xydakis MS, Albers MW, Holbrook EH, Lyon DM, Shih RY, Frasnelli JA, *et al.* Post-viral effects of COVID-19 in the olfactory system and their implications. *Lancet Neurol* 2021;20(9):753–61.
71. Webster KE, O'Byrne L, MacKeith S, Philpott C, Hopkins C, Burton MJ. Interventions for the prevention of persistent post-COVID-19 olfactory dysfunction. *Cochrane database Syst Rev* 2021;7:CD013877.
72. Mimenza-Alvarado AJ, Avila-Funes JA, Aguilar-Navarro SG. Olfactory Disorders in Sars-Cov-2 Infection: Considerations in Aging. *Rev Invest Clin* 2020;72(3):135–7.
73. Higgins V, Sohaei D, Diamandis EP, Prassas I. COVID-19: from an acute to chronic disease? Potential long-term health consequences. *Crit Rev Clin Lab Sci* [Internet] 2021;58(5):297–310. Available from: <https://doi.org/10.1080/10408363.2020.1860895>
74. Huang C, Huang L, Wang Y, Li X, Ren L, Gu X, *et al.* 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet* [Internet] 2021;397(10270):220–32. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32656-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32656-8)
75. Hampshire A, Trender W, Chamberlain SR, Jolly AE, Grant JE, Patrick F, *et al.* Cognitive deficits in people who have recovered from COVID-19. *EClinicalMedicine* 2021;000.
76. Long Q, Li J, Hu X, Bai Y, Zheng Y, Gao Z. Follow-Ups on Persistent Symptoms and Pulmonary Function Among Post-Acute COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Med* 2021;8 (September):1–11.
77. Schou TM, Joca S, Wegener G, Bay-Richter C. Psychiatric and neuropsychiatric sequelae of COVID-19 – A systematic review. *Brain Behav Immun* [Internet] 2021;97:328–48. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2021.07.018>
78. Kola L, Kohrt BA, Hanlon C, Naslund JA, Sikander S, Balaji M, *et al.* COVID-19 mental health impact and responses in low-income and middle-income countries: reimagining global mental health. *The Lancet Psychiatry* 2021;8(6):535–50.
79. Sanchez-Ramirez DC, Normand K, Yang Z, Torres-Castro R. Long-term impact of COVID-19: A systematic review of the literature and meta-analysis. *Biomedicines* 2021;9(8):1–15.
80. Van Kessel SAM, Olde Hartman TC, Lucassen PLBJ, van Jaarsveld CHM. Post-acute and long-COVID-19 symptoms in patients with mild diseases: a systematic review. *Fam Pract* 2021;(4):1–9.
81. Amorim dos Santos J, Normando AGC, Carvalho da Silva RL, Acevedo AC, De Luca Canto G, Sugaya N, *et al.* Oral Manifestations in Patients with COVID-19: A Living Systematic Review. *J Dent Res* 2021;100(2):141–54.
82. Chakraborty T, Jamal RF, Battineni G, Teja KV, Marto CM, Spagnuolo G. A review of prolonged post-covid-19 symptoms and their implications on dental management. *Int J Environ Res Public Health* 2021;18(10):1–14.
83. Molaee H, Allahyari F, Emadi SN, Radfar S, Razavi Z. Cutaneous manifestations related to the COVID-19 pandemic: a review article. *Cutan Ocul Toxicol* 2021;40(2):168–74.



84. Mirza FN, Malik AA, Omer SB, Sethi A. Dermatologic manifestations of COVID-19: a comprehensive systematic review. *Int J Dermatol* 2021;60(4):418–50.
85. Sengupta P, Leisegang K, Agarwal A. The impact of COVID-19 on the male reproductive tract and fertility: A systematic review. *Arab J Urol* [Internet] 2021;19(3):423–36. Available from: <https://doi.org/10.1080/2090598X.2021.1955554>
86. Lee JK, Cho EY, Lee H. Multisystem inflammatory syndrome in children (Mis-c). *Pediatr Infect Vaccine* 2021;28(2):66–81.
87. Panda PK, Sharawat IK, Panda P, Natarajan V, Bhakat R, Dawman L. Neurological Complications of SARS-CoV-2 Infection in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Trop Pediatr* 2021;67(3):1–11.
88. Molteni E, Sudre CH, Canas LS, Bhopal SS, Hughes RC, Antonelli M, *et al.* Illness duration and symptom profile in symptomatic UK school-aged children tested for SARS-CoV-2. *Lancet Child Adolesc Heal* 2021;5(10):708–18.
89. Sterky E, Olsson-Åkefeldt S, Hertting O, Herlenius E, Alfven T, Ryd Rinder M, *et al.* Persistent symptoms in Swedish children after hospitalisation due to COVID-19. *Acta Paediatr Int J Paediatr* 2021;110(9):2578–80.
90. Ece I, Koçoglu M, Kavurt AV, Bagrul D, Gül AEK, Koca S, *et al.* Assessment of Cardiac Arrhythmic Risk in Children With Covid-19 Infection. *Pediatr Cardiol* 2021;42(2):264–8.
91. Nobari H, Fashi M, Eskandari A, Villafaina S, Murillo-García Á, Pérez-Gómez J. Effect of covid-19 on health-related quality of life in adolescents and children: A systematic review. *Int J Environ Res Public Health* 2021;18(9):1–12.
92. Samji H, Wu J, Ladak A, Vossen C, Stewart E, Dove N, *et al.* Review: Mental health impacts of the COVID-19 pandemic on children and youth – a systematic review. *Child Adolesc Ment Health* 2021;
93. Sudre CH, Murray B, Varsavsky T, Graham MS, Penfold RS, Bowyer RC, *et al.* Attributes and predictors of long COVID. *Nat Med* 2021;27(4):626–31.
94. Bolívar-Rodríguez MA, Martínez-Nava JC, Pamanes-Lozano A, Cázarez-Aguilar MA, Quiroga-Arias VE, Bolívar-Corona A. Barotrauma and mechanical ventilation in critically ill patients covid-19. *Neumol y Cir Torax(Mexico)* 2021;80(1):62–7.
95. Sigfrid L, Drake TM, Pauley E, Jesudason EC, Olliaro P, Lim WS, *et al.* Long Covid in adults discharged from UK hospitals after Covid-19: A prospective, multicentre cohort study using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol. *Lancet Reg Heal - Eur* 2021;8:1–13.
96. Goodwin VA, Allan L, Bethel A, Cowley A, Cross JL, Day J, *et al.* Rehabilitation to enable recovery from COVID-19: a rapid systematic review. *Physiother (United Kingdom)* [Internet] 2021;111:4–22. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.physio.2021.01.007>
97. Jimeno-Almazán A, Pallarés JG, Buendía-Romero Á, Martínez-Cava A, Franco-López F, Sánchez-Alcaraz Martínez BJ, *et al.* Post-covid-19 syndrome and the potential benefits of exercise. *Int J Environ Res Public Health* 2021;18(10).
98. Iqbal FM, Lam K, Sounderajah V, Clarke JM, Ashrafian H, Darzi A. Characteristics and predictors of acute and chronic post-COVID syndrome: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine* 2021;36.
99. Adeloje D, Elneima O, Daines L, Poinasamy K, Quint JK, Walker S, *et al.* The long-term sequelae of COVID-19: an international consensus on research priorities for patients with pre-existing and new-onset airways disease. *Lancet Respir Med* 2021;2600(21):1–12.
100. González-Duarte A, Kaufer-Horwitz M, Aguilar-Salinas CA. Bioethics in the COVID-19 Pandemic Research: Challenges and Strategies. *Rev Investig Clínica* 2020; 72(5): 2–7.
101. Galván-Tejada CE, Herrera-García CF, Godina-González S, Villagrana-Bañuelos KE, Amaro JDDL, Herrera-García K, *et al.* Persistence of covid-19 symptoms after recovery in mexican population. *Int J Environ Res Public Health* 2020;17(24):1–12.

JORGE FRANCISCO HANSEN GONZÁLEZ. Médico Cirujano.

FERNANDO CANO VALLE. Médico Cirujano, Especialidades: Cirugía de Tórax y Neumología. Maestro en Ciencias Médicas. Ex Director del INER. Ex Comisionado Nacional contra las adicciones de la Secretaría de Salud. Profesor Titular C Tiempo completo, en el Instituto de Investigaciones Jurídicas de la UNAM.