

Mecanismos moleculares y manifestaciones clínicas respiratorias, cardiovasculares y neurológicas del síndrome posagudo COVID-19

Molecular Mechanisms and Respiratory, Cardiovascular and Neurological Clinical Manifestations of Post-acute COVID-19 Syndrome

María Saravia-Bartra^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-9271-2085>

Ángel Alvarado¹ <https://orcid.org/0000-0001-8694-8924>

Ricardo Pariona-Llanos¹ <https://orcid.org/0000-0001-9836-6526>

Milton Valderrama-Wong¹ <https://orcid.org/0000-0002-3430-143X>

Felipe Ignacio-Conchoy¹ <https://orcid.org/0000-0002-9360-8722>

Patrick Cazorla-Saravia¹ <https://orcid.org/0000-0002-5015-2147>

Pedro Cazorla¹ <https://orcid.org/0000-0003-3868-798X>

Ricardo Losno-García¹ <https://orcid.org/0000-0003-1814-7150>

¹Universidad San Ignacio de Loyola, USIL.

*Autor para la correspondencia: msaravia@usil.edu.pe

RESUMEN

Introducción: El síndrome posagudo COVID-19 es un conjunto de signos y síntomas que se desarrollan durante o después de la eliminación del virus SARS-CoV-2 y continúan durante más de 12 semanas y no se explican mediante un diagnóstico alternativo.

Objetivo: Describir el mecanismo molecular implicado en las disfunciones respiratorias, cardiovasculares y neurológicas, y sus manifestaciones clínicas.

Métodos: Se realizó una revisión bibliográfica de artículos publicados desde 2020 hasta 2022. Se consultaron las bases de datos PubMed/Medline, SciELO y Google Académico, se emplearon diversos descriptores en idioma español e inglés.

Conclusiones: Los pacientes podrían presentar síndrome posagudo COVID-19 seis meses posteriores a su recuperación. Las manifestaciones clínicas más relevantes son disfunción respiratoria persistente, disfunción cardiovascular y neurológica.

Palabras clave: síndrome posagudo COVID-19; mecanismo molecular; fatiga; disnea; taquicardia ortostática postural.

ABSTRACT

Introduction: Post-acute COVID-19 syndrome is a set of signs and symptoms that develop during or after clearance of SARS-CoV-2 virus and continue for more than 12 weeks and are not explained by an alternative diagnosis.

Objective: To describe the molecular mechanism involved in respiratory, cardiovascular and neurological dysfunctions and their clinical manifestations.

Methods: A literature review of articles published from 2020 to 2022 was performed. PubMed/Medline, SciELO and Google Scholar databases were consulted, various Spanish and English language descriptors were used.

Conclusions: Patients could present COVID-19 post-acute syndrome six months after recovery. The most relevant clinical manifestations are persistent respiratory dysfunction, cardiovascular and neurological dysfunction.

Keywords: post-acute COVID-19 syndrome; molecular mechanism; fatigue; dyspnea; postural orthostatic tachycardia.

Recibido: 30/11/2022

Aceptado: 09/04/2023

Introducción

El coronavirus de tipo 2 (SARS-CoV-2) agente etiológico del síndrome respiratorio agudo severo (COVID-19)^(1,2) es responsable de la necrosis de miocitos cardíacos individuales, inflamación de las células endoteliales de arteriolas, capilares y vénulas del corazón.⁽³⁾ En el endotelio de los capilares pulmonares, estos virus generan cambios en la estructura endotelial afectando la luz capilar,⁽⁴⁾ apoptosis⁽⁵⁾ y, en algunos casos, signos de angiogénesis en respuesta a hipoxia tisular local grave.⁽⁴⁾ A nivel del endotelio de microvasos de sustancia blanca subcortical se han observado lesiones isquémicas microscópicas hiperagudas y lesiones microscópicas isquémicas;⁽⁶⁾ a nivel de la piel se observa inflamación endotelial y en algunos casos se han reportado trombosis y necrosis fibrinoide en el tejido circundante (dedos de los pies COVID).⁽⁷⁾ Muchas de estas alteraciones morfofisiológicas son responsables de los signos y síntomas del síndrome posagudo COVID-19.⁽⁸⁾ El síndrome posagudo COVID-19 (SPAC) o COVID-19 prolongado es un conjunto de signos y síntomas que se desarrollan durante o después de la eliminación del virus SARS-CoV-2, continúan durante más de 12 semanas y no se explican mediante un diagnóstico alternativo.^(8,9,10,11)

Este nuevo síndrome se ha dividido en tres categorías: a) síntomas residuales que persisten tras la recuperación de la COVID-19; b) síntomas debidos a disfunción de uno o múltiples órganos que persisten tras la recuperación inicial, y c) síntomas o síndromes nuevos que surgen tras una infección leve o asintomática.⁽¹⁰⁾ Se ha reportado una variedad de síntomas posagudos de la COVID-19 que afectan entre 30-75 % de las personas que se recuperan de la COVID-19;⁽¹²⁾ los síntomas se superponen, fluctúan y cambian con el tiempo, a veces, a modo de brotes.⁽⁹⁾ Entre los síntomas que afectan a diversos sistemas, se han reportado dificultad para tragar, diarrea, episodios de vómitos, pérdida del gusto y el olfato, dolor de garganta, fatiga extrema, disnea, hipoxemia, dolor persistente en el pecho, palpitaciones o latidos cardíacos irregulares, aparición inesperada de hipertensión, fiebre de bajo grado, dolor de cabeza crónico, delirio, dificultad para dormir, confusión mental, lapsos de memoria, dificultad para concentrarse, cambios de humor, artralgia,

debilidad muscular, mialgia en brazos y piernas, dermatológico, lesión renal aguda, daño hepatocelular y otros.^(12,13,14,15,16)

El objetivo de esta revisión fue describir el mecanismo molecular implicado en las disfunciones respiratorias, cardiovasculares y neurológicas, y sus manifestaciones clínicas.

Métodos

Se llevó a cabo una revisión no sistemática de artículos publicados en PubMed/Medline, SciELO y Google Académico. La estrategia de búsqueda se realizó sobre la base de los siguientes términos MeSH (Medical Subject Headings) del tesoro de Medline, se usaron las palabras claves: “COVID-19 prolongada”; “COVID persistente”; “COVID en curso”; “síndrome agudo por COVID”; “síndrome posCOVID” y “complicaciones postCOVID”.⁽¹⁷⁾ Además, se utilizaron los operadores booleanos AND (y), OR (o), y NOT (no), para incorporar síndrome posCOVID 19 y disfunción respiratoria, disfunción cardíaca y disfunción neurológica, lo que permitió una exploración más refinada. Se realizó la búsqueda de artículos publicados en inglés y español desde enero del 2020 hasta el 15 de noviembre del 2022. Se encontraron 132 artículos, una vez leídos sus resúmenes, se analizó si cumplían con los criterios de selección, relevancia científica y metodológica. Para el desarrollo de todo el manuscrito se incluyeron 51 artículos; de ellos, 32 artículos se incluyeron que cumplieron con los siguientes criterios: estudios clínicos prospectivos y retrospectivos, estudios longitudinales, estudios de cohorte, estudios de revisión bibliográfica, estudios de revisiones sistemáticas y metaanálisis. Se excluyeron cartas al editor, informes breves, informes de casos y estudios que no estaban disponibles en texto completo.

Los resultados del estudio serán de ayuda para los médicos generales y especialistas, quienes en base a la literatura científica más reciente podrán comprender los mecanismos moleculares de las disfunciones del síndrome posagudo COVID-19, evaluar, diagnosticar y detener la incidencia de este síndrome,

diseñar estrategias no farmacológicas y terapias farmacológicas innovadoras que permitan eliminar el peligro de consecuencias crónicas y contribuir a reestablecer la salud de los pacientes.⁽¹⁸⁾

Complicaciones y la causa principal de los síntomas del síndrome posagudo COVID-19

En la actualidad se están estudiando las complicaciones y la causa principal de los síntomas del síndrome posagudo COVID-19;⁽⁸⁾ y debido a la expresión de receptores de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) en la superficie de células epiteliales y capilares alveolares,^(4,19,20,21) en células endoteliales de capilares del corazón, cardiomiocitos, cardiofibroblastos^(3,21) sistema nervioso central,^(6,21) riñones,⁽⁵⁾ piel,⁽⁷⁾ hígado, intestino y tejido adiposo,⁽²¹⁾ pueden estar implicados en diversas manifestaciones clínicas del eje intestino-sistema nervioso y cardio-respiratorias. En tal sentido, las manifestaciones clínicas pueden estar superpuestas y en un circuito vicioso de disfunción respiratoria, cardiovascular, neurológica y multiorgánicas en pacientes con síndrome posagudo COVID-19, por lo que no se puede separar la sintomatología por sistemas y se debe abordar el tema en forma integrada.⁽²¹⁾

Mecanismos moleculares de la síntomas respiratorios, cardiovasculares y neurológicos en el síndrome posagudo COVID-19

El coronavirus de tipo 2 (SARS-CoV-2) es un virus de ácido ribonucleico (ARN) monocatenario que presenta una proteína *Spike* (S) en la membrana externa, dicha proteína se une con alta afinidad al receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2).^(4,19,20) Luego, mediante la proteasa transmembrana serina 2 (TMPRSS2) se escinde la proteína S, inmediatamente el complejo proteico Spike/ACE2 se internaliza al citoplasma,^(22,23) y promueve la activación de la

metaloproteínasa 17 (ADAM17) responsable de eliminar ACE2 de la superficie de vasos y epitelios.^(24,25,26)

Los niveles de angiotensina II se incrementan y actúan con los receptores de angiotensina II tipo 1 (AT₁) acoplándose a la proteína Gqα/11, esto permite activar fosfolipasa C generando segundos mensajeros inositol 1,4,5-trisfosfato (IP₃) y diacilglicerol (DAG), responsables de activar a la proteína cinasa C (PKC) responsable de fosforilar proteínas contráctiles del músculo liso, generando vasoconstricción arteriolar y capilar; también acciona proteínas cinasas activadas por mitógenos (MAPK) que induce fibrosis, crecimiento y migración celular.^(21,27,28)

Por otro lado, la desintegrina y ADAM17 estimulan macrófagos y monocitos (CD14⁺ y CD16⁺) que liberan el factor de necrosis tumoral (TNF-α) y las interleucinas 6 (IL-6), respectivamente.⁽²⁶⁾

Los niveles elevados de angiotensina II, la eliminación y pérdida de la función de ACE2 y la tormenta de citoquinas conducen al estrés oxidativo citoplasmático y mitocondrial, provocando la eliminación del óxido nítrico derivado del endotelio (NO), todo ello provoca vasoconstricción, agregación plaquetaria que evoluciona a una hipercoagulabilidad, trombosis microvascular en vasos del corazón y los pulmones; sobreexpresión de mediadores inflamatorios en el espacio intersticial del miocardio y otros órganos, generando daño parenquimatoso.^(19,21,26,27,28)

Se ha observado linfopenia por disminución de la cantidad de células T CD4⁺ y CD8⁺, la misma que se puede generar por uno de los siguientes mecanismos: a) infección viral directa de los linfocitos, que conduce a la apoptosis y la piroptosis; b) daño de la médula ósea mediado por virus y supresión del timo; c) apoptosis de linfocitos inducida por citoquinas proinflamatorias como TNF-α, IL-2R, IL-6 y otras; y d) supresión de la proliferación de linfocitos provocada por acidemia hiperláctica e hiperbilirrubinemia.⁽²⁹⁾ Se ha propuesto que la hipoxemia y los niveles elevados de citoquinas (TNF-α, IL-1 e IL-6) en el tejido cerebral convierte al triptófano en quinurenina responsable de reducir la liberación de glutamato y dopamina; a la vez disminuye los niveles de serotonina. Esto podría estar implicado en las

manifestaciones neurológicas y afectar la calidad de vida de los pacientes que están cursando y que han cursado la COVID-19.^(14,30)

Disfunción respiratoria y cardiovascular en pacientes con síndrome posagudo COVID-19

Wu y otros,⁽³¹⁾ realizaron un estudio de seguimiento de la función pulmonar y la tomografía computarizada de tórax 6 meses después del alta en pacientes con COVID-19. Se incorporaron 54 pacientes (31 en estado moderado y 23 graves). En ellos se evidenció: fatiga (24,1 %), disnea de esfuerzo (18,5 %), disfunción del olfato (9,3 %) y del gusto (5,6 %), tos (5,6 %) y disfunción pulmonar (41,5 %). Las disfunciones fueron: disfunción ventilatoria restrictiva (7,5 %) (capacidad vital forzada <80 % del valor predicho), disfunción de la vía aérea pequeña (18,9 %) y difusión pulmonar (32,1 %) (capacidad de difusión de monóxido de carbono <80 % del valor predicho). Once pacientes presentaron hallazgos anormales en la tomografía computarizada (TC). En el grupo que manifestó COVID-19 grave las lesiones pulmonares residuales (opacidad) fueron más frecuentes (52,6 %) que en el grupo moderado (3,4 %).

En otro estudio *Kattainen* y otros⁽³²⁾ evaluaron pacientes que recibieron tratamiento en la unidad de cuidados intensivos por COVID-19, a quienes se les realizaron pruebas de función pulmonar, prueba de caminata de seis minutos y radiografía de tórax 6 meses después del alta hospitalaria. Se reclutaron 65 pacientes, 23 (35 %) presentaron defecto ventilatorio restrictivo y en 32 (52 %) se observó alteración de la capacidad de difusión. La distancia de caminata de 6 minutos se redujo en un 33 % (18/55), un 7 % (4/55) de los pacientes tuvo una capacidad de ejercicio reducida; y la radiografía de tórax resultó anormal en el 78 % (52/67). Se requieren más estudios para corroborar estos resultados y seguir evaluando a largo plazo las anomalías detectadas. Igualmente, *Steinbeis* y otros⁽³³⁾ observaron reducciones en la función pulmonar y la calidad de vida relacionada con la respiración hasta 12 meses después de la COVID-19. En un solo centro se examinaron prospectivamente a las 6 semanas, 3, 6 y 12 meses después del inicio de los síntomas de COVID-19;

para la evaluación, se utilizó tomografía computarizada de tórax y pruebas de función pulmonar y para evaluar los síntomas respiratorios se utilizó el Cuestionario Respiratorio de St. Georges. La capacidad vital forzada mejoró en 12 meses de 61,32 % a 71,82 %, la capacidad pulmonar total de 68,92 % a 76,95 %, la medición de difusión de CO (DLCO) de 60,18 % a 68,98 % y el factor de transferencia para CO de 81,28 % a 87,80 % ($p = 0,002, 0,045, 0,0002$ y $0,0005$). El CT-score de afectación pulmonar en la fase aguda se asoció con restricción y reducción de la capacidad de difusión en el seguimiento. Asimismo, *Mahmoud* y otros⁽³⁴⁾ describieron los fenotipos de los síntomas cardiovasculares en personas con SPAC. Se incluyó a 100 pacientes (77 % con enfermedad aguda leve y 23 % de los pacientes requirieron hospitalización durante la COVID-19). En 74 pacientes se observó elevación significativa de la presión arterial, taquicardia sinusal, tensión longitudinal global reducida, aumento del volumen diastólico final del ventrículo izquierdo indexado por ecocardiograma y una posible miocarditis activa o en proceso de curación. *Blitshteyn* y *Whitelaw*⁽³⁵⁾ describieron las características clínicas del síndrome de taquicardia ortostática postural (STOP) de inicio reciente y otros trastornos autonómicos posteriores a la COVID-19. Se incluyeron 20 pacientes; 15 presentaban STOP, 3 tenían síncope neurocardiogénico y 2 con hipotensión ortostática. Se observaron 6 pacientes con disfunción en las pruebas cardíacas o pulmonares y 4 presentaron marcadores autoinmunitarios o inflamatorios elevados. De seis a ocho meses después de la COVID-19, 17 (85 %) pacientes tenían síntomas autonómicos residuales y 12 (60 %) no pudieron volver al trabajo. De igual manera, *Xiong* y otros,⁽³⁶⁾ mediante un estudio longitudinal, realizaron una encuesta telefónica de seguimiento de pacientes con COVID-19 hospitalizados y dados de alta del Hospital Renmin de la Universidad de Wuhan, China. Se obtuvo la autoinformación de las secuelas clínicas de los supervivientes, las mismas que fueron analizadas por los autores. Participaron 538 supervivientes y el tiempo desde el alta hospitalaria hasta el primer seguimiento fue de 97,0 (95,0-102,0) días. Se reportó que el deterioro físico/fatiga ($p < 0,01$), la polipnea posterior a la actividad ($p = 0,04$) y la alopecia ($p < 0,01$) fueron más comunes en las mujeres que en los hombres. La disnea durante

la hospitalización se asoció con el posterior declive físico/fatiga, polipnea posterior a la actividad y arritmias en reposo. De la misma forma *Bode* y otros⁽³⁷⁾ determinaron los parámetros de espirometría después de la COVID-19 para correlacionarlos con los síntomas persistentes informados en niños, adolescentes y adultos. Los adultos presentaron más síntomas durante la infección aguda y más fatiga persistente (29,7 %), reducción de la resiliencia física (34,4 %) y disnea (25,0 %); en adolescentes se observó fatiga (26,7 %), reducción de la resiliencia física (20 %) y 0 % disnea; niños (4 %, 0 %, 0 %, respectivamente) no hubo correlación entre los síntomas subjetivos persistentes y los resultados de la espirometría. La espirometría no demostró diferencia entre los individuos sanos y los participantes con SAPC.

Lombardi y otros⁽³⁸⁾ reportaron las potenciales secuelas respiratorias a largo plazo de pacientes que se recuperaron de COVID 19. Se incluyeron 76 sujetos con análisis de gases en sangre arterial (ABG) y estratificaron en tres grupos según sus valores de $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2$ (p/F): por encima de 300 (n = 38), entre 200 y 300 (n = 30) y por debajo de 200 (n = 20). En las pruebas de función pulmonar (PFT), los volúmenes pulmonares se conservaron en general, pero el porcentaje medio del volumen residual previsto fue ligeramente reducido ($74,8 \pm 18,1$ %). El porcentaje de capacidad de difusión prevista para el monóxido de carbono (DLCO) se redujo levemente ($77,2 \pm 16,5$ %). Los pacientes refirieron disnea residual en el momento de la visita (19,8, $p < 0,001$). Pacientes con p/F por debajo de 200 durante la hospitalización tuvo un porcentaje más bajo de capacidad vital forzada predicha ($p = 0,005$), porcentaje más bajo capacidad pulmonar total predicha ($p = 0,012$), DLCO más baja ($p < 0,001$) y prueba de caminata de seis minutos (6MWT) más corta ($p = 0,004$) que los pacientes con mayor p/F.

En otro estudio, *Moreno-Pérez* y otros⁽³⁹⁾ analizaron un grupo de 277 pacientes recuperados de formas leves (34,3 %) o graves (65,7 %) de COVID-19 a 77 días después del inicio de la COVID-19. Se detectó síndrome posagudo de COVID-19 (SPAC) en 141 pacientes (50,9 %; IC95 %: 45,0-56,7 %) con síntomas leves. Los resultados de alteraciones en la espirometría fue 25/269 (9,3 %) y alteraciones

radiográficas en 51/277 (18,9 %). Ninguna característica clínica inicial se comportó como predictor independiente del desarrollo del síndrome posagudo COVID-19.

Østergaard⁽¹⁴⁾ investigó los daños y síntomas microvasculares durante y después de la COVID-19. Se reportó daño de las células endoteliales (endotelitis), coágulos de sangre microscópicos (microtrombosis), congestión capilar, daño a los pericitos, angiogénesis y cicatrización; la inflamación y la hipoxia provoca el deterioro de la función capilar, que a su vez acelera la inflamación relacionada con la hipoxia y el daño tisular. En los pulmones, la infección del epitelio pulmonar y el daño capilar parecen contribuir a los síntomas respiratorios graves. *Ormiston* y otros⁽⁴⁰⁾ revisaron el STOP como secuela de la COVID-19. Se han descrito 5 subtipos de STOP según su fisiopatología: relacionado con la inmunidad, hiperlaxitud articular, hiperadrenérgico, hipovolémico y neuropático; que pueden superponerse. Se evidenció la presencia de anticuerpos antinucleares, antifosfolípidos, contra los receptores adrenérgicos α_1 , β_1 y β_2 , contra el receptor de angiotensina II tipo 1 (AT₁), contra el receptor opioide tipo 1, contra receptores muscarínicos (M₂ y M₄) y nicotínico ganglionares (N₁); esto puede explicar los síntomas de taquicardia y niveles elevados de norepinefrina en plasma en reposo de pacientes con STOP.

Jansen y otros⁽¹²⁾ revisaron diversos estudios que indicaran sintomatología de más de 14 días posteriores a la recuperación de la COVID-19. Se ha reportado que el sistema respiratorio es el primer sistema afectado por la COVID-19 y en pacientes con SPAC. La fatiga es el principal síntoma del SPAC que se superpone con los síntomas informados por pacientes que experimentan fatiga viral crónica (VFC) después de la infección por SARS-CoV o síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS). Además de los síntomas de dificultad respiratoria, se han descrito problemas de memoria que afectan entre un 30 % y el 75 % de las personas que se recuperan de la COVID-19.

En otra revisión *Torres-Castro* y otros⁽⁴¹⁾ describieron la disfunción respiratoria en pacientes con síndrome posagudo COVID-19. Se analizaron solo 7 artículos que informaban sobre 380 pacientes. Se encontró una prevalencia de 0,39 de alteración de la capacidad de difusión de los pulmones para monóxido de carbono (IC 95 %

0,24-0,56, $p < 0,01$), 0,15 para el patrón restrictivo (IC 0,09-0,22, $p = 0,03$) y 0,07 para el patrón obstructivo (IC 0,04-0,11, $p = 0,31$). Asimismo, *Ramadan* y otros⁽⁴²⁾ evaluaron la disfunción cardíaca después de la recuperación de la COVID-19, para ello revisaron estudios prospectivos y retrospectivos, informes de casos y series de casos de pacientes con manifestaciones cardíacas después de la recuperación de la COVID-19. Se evaluaron secuelas cardíacas en 52 609 pacientes mediante imágenes de resonancia magnética cardíaca (RMC), ecocardiografía, electrocardiografía (ECG) y biomarcadores cardíacos. Las anomalías cardíacas a corto plazo (<3 meses) incluyeron derrame pericárdico (15 %), realce tardío de gadolinio (RT) (11 %) en la RMC que identificó regiones con fibrosis miocárdica. A medio plazo (3-6 meses), se encontró tensión longitudinal global reducida del ventrículo izquierdo (30 %) y realce tardío de gadolinio (10 %) en RMC, disfunción diastólica (40 %) en ecocardiografía y péptido natriurético (NT-proBNP) elevado en sangre (18 %) (tabla 1).

Tabla 1 - Tipo de estudio, síntomas clínicos respiratorios y cardiovasculares, conclusiones e implicación clínica en pacientes con síndrome posagudo COVID-19 (SPAC)

Tipo de estudio	Síntomas clínicos	Conclusiones e implicación clínica	Referencia
Estudio clínico y prospectivo.	Fatiga, disnea de esfuerzo, tos, disfunción pulmonar, disfunción del olfato y el gusto.	Los pacientes con COVID-19 no se recuperaron por completo 6 meses después del alta, y se observó en alguno de ellos, anormalidades en la TC de pulmón y disfunción pulmonar persistente, por lo tanto, deben someterse a un seguimiento a largo plazo.	<i>Whu</i> y otros ⁽³¹⁾
Estudio clínico y prospectivo.	Disnea y fatiga.	6 meses posteriores a la recuperación de la COVID-19, se observó disfunción pulmonar persistente y anomalías radiológicas, pero el impacto de esto en la capacidad de ejercicio es mínimo.	<i>Kattainen</i> y otros ⁽³²⁾

Estudio clínico y prospectivo.	Fatiga, disnea, tos, deterioro de la memoria, alteración sensorial, alteración del olfato/gusto, dolor muscular y dolor articular.	La gravedad de la insuficiencia respiratoria durante la COVID-19 se correlaciona con el deterioro de la función pulmonar y la calidad de vida respiratoria en el año posterior a la infección aguda.	<i>Steinbeis</i> y otros ⁽³³⁾
Estudio de análisis retrospectivo.	Dolor torácico (66 %), palpitaciones (59 %) y disnea de esfuerzo (56 %).	Con la aparición de nuevas variantes del SARS-CoV-2 las secuelas de la infección por COVID-19 serán más frecuentes. Los fenotipos de síntomas clínicos de las manifestaciones cardiovasculares del SPAC se suman a la evidencia relacionado con este nuevo síndrome clínico.	<i>Mahmoud</i> y otros ⁽³⁴⁾
Estudio de análisis retrospectivo de casos.	Fatiga, taquicardia postural, mareos e intolerancia al ejercicio que eran crónicos e incapacitantes, anomalía leve en las pruebas cardíacas o pulmonares.	El síndrome de taquicardia ortostática postural puede seguir a COVID-19 en pacientes previamente sanos. Se requiere estudios para la identificación, diagnóstico y tratamiento de la disfunción autonómica después de COVID-19.	<i>Blitshteyn</i> y <i>Whitelaw</i> ⁽³⁵⁾
Estudio longitudinal.	Disfunción respiratoria (39 %), síntomas cardiovasculares (13 %), síntomas psicosociales (22,7 %) y alopecia (28,6 %).	Algunas secuelas de la COVID-19 se podrían presentar posteriormente al alta de la enfermedad y podrían estar relacionadas con el sexo, la edad y las características clínicas durante la hospitalización.	<i>Xiong</i> y otros ⁽³⁶⁾
Estudio de cohorte.	Fatiga, reducción de la resiliencia física y disnea.	La COVID-19 no causó anomalías pulmonares funcionales persistentes, clínicamente relevantes, detectables con espirometría; pero sí se percibieron tres síntomas persistentes, más comunes en adultos, menos en adolescentes y raros en niños.	<i>Bode</i> y otros ⁽³⁷⁾
Estudio de cohorte.	Disnea y menor tolerancia al ejercicio.	Después de un mes del alta hospitalaria los pacientes pueden manifestar disfunción respiratoria. Este deterioro parece correlacionarse con la gravedad	<i>Lombardi</i> y otros ⁽³⁸⁾

		de insuficiencia respiratoria durante la hospitalización	
Estudio de cohorte prospectivo.	Fatiga, disnea, tos, anosmia, disgeusia, mialgia, artralgia, dolor de cabeza, neumonía leve y grave.	En el 50 % de los pacientes del estudio se detectó síndrome posagudo COVID-19. En el 25 % de los pacientes se observó cambios radiológicos y espirométricos fueron leves.	<i>Moreno-Pérez y otros</i> ⁽³⁹⁾
Estudio de revisión.	Hipoxia y dificultad respiratoria	La inflamación y el daño microvascular disminuye la oxigenación de la sangre y tejidos ocasionados durante la COVID-19 pueden contribuir con los síntomas del síndrome posagudo COVID-19. Si la disfunción capilar persiste en algunos órganos, puede estar justificada la atención futura a la salud vascular en sujetos más jóvenes con antecedentes de COVID-19.	<i>Østergaard</i> ⁽¹⁴⁾
Estudio de revisión.	Entre 2 % y 14 % de los pacientes con SPAC desarrollan síndrome de taquicardia ortostática postural; entre 9 % y 61 % experimentan taquicardia, intolerancia postural, fatiga y deterioro cognitivo.	La taquicardia ortostática crónica es el síntoma predominante, por lo que requiere un tratamiento multidisciplinario.	<i>Ormiston y otros</i> ⁽⁴⁰⁾
Estudio de revisión.	Se describió fatiga, disnea, tos, dolor de pecho, palpitations cardíacas, miocarditis, dolores de cabeza, alteraciones cognitivas, artralgia, mialgia y problemas de memoria.	Se concluye que los síntomas del síndrome posagudo COVID-19 puede obstaculizar el objetivo de volver a la vida anterior a la pandemia mucho después de que se haya eliminado el virus.	<i>Jansen y otros</i> ⁽¹²⁾
Estudio de revisión sistemática y metaanálisis	La debilidad de los músculos respiratorios, fibrosis, trombosis y las angiopatías previas y en procesos son factores de riesgo que conducen a una disfunción respiratoria.	Los pacientes presentan deterioro de la función pulmonar; y la prueba de función pulmonar afectada fue la capacidad de difusión. La insuficiencia respiratoria persistente puede resultar de la infección por SARS-CoV-2.	<i>Torres-Castro y otros</i> ⁽⁴¹⁾

Estudio de revisión sistemática	Dolor torácico (25 %) y disnea (36 %) dentro de los tres meses; arritmias e infarto de miocardio, después de los tres meses.	Los pacientes recuperados después de la COVID-19 parece que están asociados con lesión miocárdica subclínica en la fase más temprana y disfunción diastólica más tarde. Sin embargo, se sugiere realizar estudios bien diseñados y controlados con evaluaciones de referencia para medir mejor la extensión de la lesión cardíaca y su impacto clínico.	<i>Ramadan</i> y otros ⁽⁴²⁾
---------------------------------	--	---	--

Disfunción neurológica en pacientes con COVID-19

Manifestaciones neurológicas crónicas, fatiga, ansiedad, depresión, trastorno de estrés postraumático y problemas de cognición asociados al síndrome posCOVID-19 difieren de las complicaciones neurológicas de la fase aguda.^(43,44,45)

Mongelli y otros⁽⁴⁶⁾ analizaron un estudio de cohorte de 117 sobrevivientes de COVID-19 (posCOVID-19) y 144 voluntarios no infectados (sin COVID-19). Se observó un acortamiento significativo de los telómeros en pacientes sobrevivientes a la COVID-19 en comparación con los sujetos sin COVID-19 ($p < 0,0001$); la expresión de ACE2 disminuyó en pacientes posteriores a COVID-19, en comparación con la población libre de COVID-19.

Igualmente, *Huang* y otros⁽⁴⁷⁾ reportaron las consecuencias de la COVID-19 en pacientes a los 6 meses de ser dados de alta hospitalaria. Los pacientes fueron entrevistados mediante un cuestionario para evaluar los síntomas y la calidad de vida relacionada con la salud, se les realizó un examen físico y una prueba de caminata de 6 minutos. De 2469 pacientes dados de alta con COVID-19 solo 1733 se inscribieron; el tiempo de seguimiento después del inicio de los síntomas fue de 186 (175,0-199,0) días. Se observó que la distancia de caminata de 6 minutos estaba por debajo del límite inferior del rango normal (24 % con escala de gravedad 3, 22 % con escala de gravedad 4 y 29 % con escala de gravedad 5-6); 22 % de deterioro de la difusión para la escala de gravedad 3, 29 % para la escala 4 y 56 % para la escala 5-6. Después del ajuste multivariable, los pacientes mostraron un odds ratio (OR) de

1,61 (IC95 %: 0,80-3,25) para la escala 4 frente a la escala 3 y 4,60 (IC95 %: 1,85-11,48) para la escala 5-6 versus escala 3 para deterioro de la difusión; OR 0,88 (IC95 %: 0,66-1,17) para escala 4 versus escala 3 y OR 1,77 (IC95 %: 1,05-2,97) para escala 5-6 versus escala 3 para ansiedad o depresión, y OR 0,74 (IC95 %: 0,58-0,96) para la escala 4 frente a la escala 3 y 2,69 (IC95 %: 1,46-4,96) para la escala 5-6 frente a la escala 3 para fatiga o debilidad muscular.

En otro estudio *Taquet y otros*⁽⁴⁸⁾ investigaron las manifestaciones neurológicas y psiquiátricas en pacientes mayores de 10 años después de los 6 meses posteriores a un diagnóstico de COVID-19. De 236 379 pacientes diagnosticados con COVID-19, se estimó que la incidencia estimada con manifestaciones neurológicas o psiquiátricas en los siguientes 6 meses fue de 33,62 % (IC 95 %: 33,17-34,07). La incidencia estimada de hemorragia intracraneal fue de 0,56 % (IC 95 %: 0,50-0,63), 2,10 % (IC 95 %: 1,97-2,23) para isquemia, 0,11 % (IC 95 %: 0,08-0,14) para parkinsonismo, 0,67 % (IC 95 %: 0,59-0,75) para demencia, 17,39 % (IC 95 %: 17,04-17,74) para trastorno de ansiedad, y 1,40 % (IC 95 %: 1,30-1,51) por trastorno psicótico. *Hartung y otros*⁽⁴⁹⁾ estudiaron la fatiga y el deterioro cognitivo en pacientes con síndrome posagudo COVID-19 en 969 pacientes, 535 fueron mujeres (55 %) que manifestaban síntomas por más de 6 meses después de la infección por SARS-CoV-2 con la escala FACIT-Fatigue (punto de corte ≤ 30) y la Evaluación Cognitiva de Montreal (≤ 25 deterioro leve, ≤ 17 deterioro moderado); los controles fueron 969 pobladores no relacionados con COVID que se obtuvieron mediante una encuesta de población aleatorizada previa a la pandemia en toda Alemania. Nueve meses después de la infección, un 19 % de los pacientes tenían fatiga clínicamente relevante, en comparación con un 8 % de los controles ($p < 0,001$). Un 26 % de los pacientes tenían deterioro cognitivo leve y un 1 % moderado. Un 5 % de los pacientes padecían fatiga y el deterioro cognitivo.

De igual manera *Gall y otros*⁽⁵⁰⁾ revisaron 14 casos de pacientes que desarrollaron COVID-19. Para cumplir con los criterios de síndrome de taquicardia postural (PoTS), los pacientes deben haber experimentado síntomas durante un mínimo de tres meses. Once pacientes informaron que presentaban síntomas a lo largo de su

enfermedad; tres mostraron alguna mejoría clínica inicial después de su infección aguda por COVID-19 con deterioro posterior y el desarrollo de síntomas de síndrome de taquicardia postural. Ninguno de estos pacientes fue hospitalizado debido a la infección por COVID-19. Se observó malestar torácico musculoesquelético, disfunción respiratoria, hiperlaxitud articular, distensión abdominal, estreñimiento/diarrea y otros síntomas.

Por otra parte, *Rogers y otros*,⁽⁵¹⁾ identificaron las manifestaciones psiquiátricas y neuropsiquiátricas asociadas con infecciones graves por coronavirus. Se recuperaron 1963 estudios y 87 *preprints*, de los cuales solo 65 estudios revisados por pares y siete *preprints* cumplieron con los criterios de inclusión. Al metaanálisis la prevalencia del trastorno de estrés postraumático fue del 32,2 % (IC 95 %: 23,7-42,0; 121 de 402 casos), depresión 14,9 % (IC 95 %: 12,1-18,2; 77 de 517 casos), ansiedad 14,8 % (IC 95 %: 11,1-19,4; 42 de 284 casos) (tabla 2).

Tabla 2 - Tipo de estudio, síntomas clínicos neurológicos, conclusiones e implicación clínica en pacientes con síndrome posagudo COVID-19 (SPAC)

Tipo de estudio	Síntomas clínicos	Conclusiones e implicación clínica	Referencia
Estudio de cohorte	Fatiga, disnea, pérdida de memoria, trastornos del sueño y dificultad para concentrarse.	Algunas alteraciones epigenéticas están asociadas al síndrome posagudo COVID-19, particularmente en pacientes menores a 60 años.	<i>Mongelli y otros</i> ⁽⁴⁶⁾
Estudio de cohorte	Fatiga o debilidad muscular (63 %), dificultad para dormir (26 %), ansiedad o depresión (23 %).	La capacidad de difusión pulmonar deteriorada y las manifestaciones anormales de imágenes de tórax se observaron 6 meses después del alta de pacientes que cursaron COVID-19 grave.	<i>Huang y otros</i> ⁽⁴⁷⁾
Estudio de cohorte	Hemorragia intracraneal, accidente cerebrovascular isquémico, parkinsonismo, síndrome de Guillain-Barré, trastornos de nervios, raíces nerviosas y plexos, unión mioneural y enfermedad muscular, encefalitis, insomnio, demencia, trastornos	Se evidenció morbilidad neurológica y psiquiátrica en los 6 meses posteriores a la infección por COVID-19 grave. Este estudio podría ayudar en la planificación de los servicios de salud.	<i>Taquet y otros</i> ⁽⁴⁸⁾

	psicóticos, cambio de estado de ánimo y ansiedad.		
Estudio multicéntrico prospectivo.	Fatiga a largo plazo y a ella se asoció la mialgia; el deterioro cognitivo estuvo asociado a antecedentes de enfermedad neuropsiquiátrica.	La fatiga y el deterioro cognitivo son dos secuelas comunes en el síndrome posagudo COVID-19, pero con vías fisiopatológicas potencialmente separadas.	<i>Hartung y otros</i> ⁽⁴⁹⁾
Estudio retrospectivo de casos.	Palpitaciones y en algunos casos compatibles con latidos ectópicos (93 %), desmayos posturales (86 %), disnea de esfuerzo (86 %), 79 % disfunción respiratoria (opresión torácica y sensación de incapacidad para llenar los pulmones), migrañas (79 %), náuseas (71 %), hiperlaxitud articular (50 %), 36 % sufrieron niebla mental (incapacidad para pensar o concentrarse), dolores en las articulaciones (21 %), fatiga (14 %), 14 % síntomas neurológicos (parestesia, hormigueo, entumecimiento y dolores punzantes), 14 % disfunción urinaria (aumento de la frecuencia urinaria, nicturia, incapacidad para orinar con facilidad) y 7 % urticaria.	El potencial síndrome de taquicardia postural es un síntoma del síndrome posagudo COVID-19 que requiere un estudio epidemiológico más detallado, y es importante reconocerlo para tratarlo adecuadamente.	<i>Gall y otros</i> ⁽⁵⁰⁾
Estudio de revisión sistemática y metaanálisis.	Trastorno del sueño (100 %; IC95 %: 88,0-100,0), fatiga (19,3 %; IC95 %: 15,1-23,9), deterioro de la memoria (18,9 %; IC95 %: 14,1-24,2), ansiedad (12,3 %; IC95 %: 7,7-17,7), irritabilidad (12,8 %; IC95 %: 8,7-17,6), insomnio (12,1 %; IC95 %: 8,6-16,3) y estado de ánimo deprimido (10,5 %; IC 95 %: 7,5-14,1).	La mayoría de las personas no sufren un trastorno psiquiátrico después de la COVID-19. Sin embargo, los médicos deben ser conscientes de la posibilidad de depresión, ansiedad, fatiga y síndromes neuropsiquiátricos raros como consecuencia de la COVID-19.	<i>Rogers y otros</i> ⁽⁵¹⁾

Conclusiones

Los pacientes podrían presentar síndrome posagudo COVID-19 seis meses posteriores a la recuperación de la COVID-19. Las manifestaciones clínicas más relevantes son disfunción respiratoria persistente, disfunción cardiovascular y neurológica.

Agradecimientos

Agradecemos a los miembros de la Red Internacional de Investigación en Farmacología y Medicina de Precisión por sus finos aportes científicos en el estudio.

Referencias bibliográficas

1. Agyeman AA, Chin KL, Landersdorfer CB, Liew D, Ofori-Asenso R. Smell and Taste Dysfunction in Patients With COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis. *Mayo Clin. Proc.* 2020;95(8):1621-1631. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.05.030>
2. Saravia Bartra M, Losno García R, Valderrama-Wong M, Muñoz Jáuregui AM, Bendezú Acevedo M, García Ceccarelli J, *et al.* Interacciones farmacocinéticas de la azitromicina e implicación clínica. *Revista Cubana de Medicina Militar.* 2021 [acceso 05/09/2022];50(3):e02101284. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-65572021000300024&lng=es
3. Fox SE, Li G, Akmatbekov A, Harbert JL, Lameira FS, Brown JQ, *et al.* Unexpected Features of Cardiac Pathology in COVID-19 Infection. *Circulation.* 2020;142(11):1123-5. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.049465>
4. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, *et al.* Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;383(2):120-8. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2015432>

5. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, *et al.* Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet.* 2020;395(10234):1417-8. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30937-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5)
6. Paniz-Mondolfi A, Bryce C, Grimes Z, Gordon RE, Reidy J, Lednicky J, *et al.* Central nervous system involvement by severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2). *J Med Virol.* 2020;92(7):699-702. DOI: <https://doi.org/10.1002/jmv.25915>
7. Colmenero I, Santonja C, Alonso-Riaño M, Noguera-Morel L, Hernández-Martín A, Andina D, *et al.* SARS-CoV-2 endothelial infection causes COVID-19 chilblains: histopathological, immunohistochemical and ultrastructural study of seven paediatric cases. *Br J Dermatol.* 2020;183(4):729-37. DOI: <https://doi.org/10.1111/bjd.19327>
8. Liu Q, Mak JWY, Su Q, Yeoh YK, Lui GC, Ng SSS, *et al.* Gut microbiota dynamics in a prospective cohort of patients with post-acute COVID-19 syndrome. *Gut.* 2022;71(3):544-52. DOI: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2021-325989>
9. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19 (NG188): Evidence reviews 2 and 3: prevalence; 2020 [acceso 05/09/2022]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188>
10. Amenta EM, Spallone A, Rodriguez-Barradas MC, El Sahly HM, Atmar RL, Kulkarni PA. Postacute COVID-19: An Overview and Approach to Classification. *Open Forum Infect Dis.* 2020;7(12):ofaa509. DOI: <https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa509>
11. Proal AD, Van Elzakker 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;12:698169. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.698169>
12. Jansen EB, Orvold SN, Swan CL, Yourkowski A, Thivierge BM, Francis ME, *et al.* After the virus has cleared-Can preclinical models be employed for Long COVID research? *PLoS pathogens.* 2022;18(9):e1010741. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1010741>

13. Yelin D, Wirtheim E, Vetter P, Kalil AC, Bruchfeld J, Runold M, et al. Long-term consequences of COVID-19: Research needs. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(10):1115-7. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30701-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30701-5)
14. Østergaard L. SARS CoV-2 related microvascular damage and symptoms during and after COVID-19: Consequences of capillary transit-time changes, tissue hypoxia and inflammation. *Physiol Rep.* 2021;9(3):e14726. DOI: <https://doi.org/10.14814/phy2.14726>
15. Lechien JR, Hopkins C, Saussez S. Sniffing out the evidence; It's now time for public health bodies recognize the link between COVID-19 and smell and taste disturbance. *Rhinology.* 2020;58(4):402-3. DOI: <https://doi.org/10.4193/Rhin20.159>
16. Mehandru S, Merad M. Pathological sequelae of long-haul COVID. *Nat Immunol.* 2022;23(2):194-202. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41590-021-01104-y>
17. Carod-Artal FJ. Síndrome post-COVID-19: epidemiología, criterios diagnósticos y mecanismos patogénicos implicados. *Rev Neurol.* 2021;72:384-96. DOI: <https://doi.org/10.33588/rn.7211.2021230>
18. Alharbi KS, Singh Y, Hassan Almalki W, Rawat S, Afzal O, Alfawaz Altamimi AS, et al. Gut Microbiota Disruption in COVID-19 or Post-COVID Illness Association with severity biomarkers: A Possible Role of Pre / Pro-biotics in manipulating microflora. *Chem Biol Interact.* 2022;358:109898. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2022.109898>
19. Liu PP, Blet A, Smyth D, Li H. The Science Underlying COVID-19: Implications for the Cardiovascular System. *Circulation.* 2020;142(1):68-78. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047549>
20. Carsana L, Sonzogni A, Nasr A, Rossi RS, Pellegrinelli A, Zerbi P, et al. Pulmonary post-mortem findings in a series of COVID-19 cases from northern Italy: a two-centre descriptive study. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(10):1135-40. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30434-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30434-5)
21. Cenko E, Badimon L, Bugiardini R, Claeys MJ, De Luca G, de Wit C, et al. Cardiovascular disease and COVID-19: a consensus paper from the ESC Working Group on Coronary Pathophysiology & Microcirculation, ESC Working Group on

- Thrombosis and the Association for Acute CardioVascular Care (ACVC), in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Cardiovasc Res.* 2021;117(14):2705-29. DOI: <https://doi.org/10.1093/cvr/cvab298>
22. Guzik TJ, Mohiddin SA, Dimarco A, Patel V, Savvatis K, Marelli-Berg FM, *et al.* COVID-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options. *Cardiovasc Res.* 2020;116(10):1666-87. DOI: <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa106>
23. Hoffmann M, Schroeder S, Kleine-Weber H, Müller MA, Drosten C, Pöhlmann S. Nafamostat Mesylate Blocks Activation of SARS-CoV-2: New Treatment Option for COVID-19. *Antimicrob Agents Chemother.* 2020;64(6):e00754-20. DOI: <https://doi.org/10.1128/AAC.00754-20>
24. Palau V, Riera M, Soler MJ. ADAM17 inhibition may exert a protective effect on COVID-19. *Nephrol Dial Transplant.* 2020;35(6):1071-72. DOI: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfaa093>
25. Cumhuri Cure M, Kucuk A, Cure E. NSAIDs may increase the risk of thrombosis and acute renal failure in patients with COVID-19 infection. *Therapie.* 2020;75(4):387-388. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.therap.2020.06.012>
26. Kreutz R, Algharably EAE, Azizi M, Dobrowolski P, Guzik T, Januszewicz A, *et al.* Hypertension, the renin-angiotensin system, and the risk of lower respiratory tract infections and lung injury: implications for COVID-19. *Cardiovasc Res.* 2020;116(10):1688-99. DOI: <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa097>
27. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020;395(10229):1033-34. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0)
28. Klok FA, Kruip MJ, van der Meer NJ, Arbous MS, Gommers DA, Kant KM, *et al.* Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res.* 2020;191:145-7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.013>
29. Badimon L, Robinson EL, Jusic A, Carpusca I, deWindt LJ, Emanuelli C, *et al.* Cardiovascular RNA markers and artificial intelligence may improve COVID-19

- outcome: a position paper from the EU-CardioRNA COST Action CA17129. *Cardiovasc Res.* 2021;117(8):1823-40. DOI: <https://doi.org/10.1093/cvr/cvab094>
30. Jafarzadeh A, Jafarzadeh S, Nozari P, Mokhtari P, Nemati M. Lymphopenia an important immunological abnormality in patients with COVID-19: Possible mechanisms. *Scand J Immunol.* 2021;93(2):e12967. DOI: <https://doi.org/10.1111/sji.12967>
31. Wu Q, Zhong L, Li H, Guo J, Li Y, Hou X, *et al.* A Follow-Up Study of Lung Function and Chest Computed Tomography at 6 Months after Discharge in Patients with Coronavirus Disease 2019. *Can Respir J.* 2021;2021:6692409. DOI: <https://doi.org/10.1155/2021/6692409>
32. Kattainen S, Lindahl A, Vasankari T, Ollila H, Volmonen K, Piirilä P, *et al.* Lung function and exercise capacity 6 months after hospital discharge for critical COVID-19. *BMC Pulm Med.* 2022;22(1):243. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12890-022-02023-w>
33. Steinbeis F, Thibeault C, Doellinger F, Ring RM, Mittermaier M, Ruwwe-Glösenkamp C, *et al.* Severity of respiratory failure and computed chest tomography in acute COVID-19 correlates with pulmonary function and respiratory symptoms after infection with SARS-CoV-2: An observational longitudinal study over 12 months. *Respir Med.* 2022;191:106709. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2021.106709>
34. Mahmoud Z, East L, Gleva M, Woodard PK, Lavine K, Verma AK. Cardiovascular symptom phenotypes of post-acute sequelae of SARS-CoV-2. *Int J Cardiol.* 2022;366:35-41. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2022.07.018>
35. Blitshteyn S, Whitelaw S. Postural orthostatic tachycardia syndrome (POTS) and other autonomic disorders after COVID-19 infection: a case series of 20 patients. *Immunol Res.* 2021;69(2):205-11. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12026-021-09185-5>
36. 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. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.09.023>

37. Bode SFN, Haendly M, Fabricius D, Mayer B, Zernickel M, Haddad ADM, *et al.* Pulmonary Function and Persistent Clinical Symptoms in Children and Their Parents 12 Months After Mild SARS-CoV-2 Infection. *Front Pediatr.* 2022;10:894331. DOI: <https://doi.org/10.3389/fped.2022.894331>
38. Lombardi F, Calabrese A, Iovene B, Pierandrei C, Lerede M, Varone F, *et al.* Residual respiratory impairment after COVID-19 pneumonia. *BMC Pulm Med.* 2021;21(1):241. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12890-021-01594-4>
39. Moreno-Pérez O, Merino E, Leon-Ramirez JM, Andres M, Ramos JM, Arenas-Jiménez J, *et al.* Post-acute COVID-19 syndrome. Incidence and risk factors: A Mediterranean cohort study. *J Infect.* 2021;82(3):378-83. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2021.01.004>
40. Ormiston CK, Świątkiewicz I, Taub PR. Postural orthostatic tachycardia syndrome as a sequela of COVID-19. *Heart Rhythm.* 2022;19(11):1880-9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2022.07.014>
41. Torres-Castro R, Vasconcello-Castillo L, Alsina-Restoy X, Solis-Navarro L, Burgos F, Puppo H, *et al.* Respiratory function in patients post-infection by COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Pulmonology.* 2021;27(4):328-37. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pulmoe.2020.10.013>
42. Ramadan MS, Bertolino L, Zampino R, Durante-Mangoni E, Monaldi Hospital Cardiovascular Infection Study Group. Cardiac sequelae after coronavirus disease 2019 recovery: a systematic review. *Clin Microbiol Infect.* 2021;27(9):1250-61. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.06.015>
43. Ahmed H, Patel K, Greenwood DC, Halpin S, Lewthwaite P, Salawu A, *et al.* Long-term clinical outcomes in survivors of severe acute respiratory syndrome and Middle East respiratory syndrome coronavirus outbreaks after hospitalisation or ICU admission: A systematic review and meta-analysis. *J Rehabil Med.* 2020;52(5):jrm00063. DOI: <https://doi.org/10.2340/16501977-2694>
44. Amsalem D, Dixon LB, Neria Y. The Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak and Mental Health: Current Risks and Recommended Actions. *JAMA*

- Psychiatry. 2021;78(1):9-10. DOI:
<https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2020.1730>
45. Tomasoni D, Bai F, Castoldi R, Barbanotti D, Falcinella C, Mulè G, *et al.* Anxiety and depression symptoms after virological clearance of COVID-19: A cross-sectional study in Milan, Italy. *J Med Virol.* 2021;93(2):1175-9. DOI:
<https://doi.org/10.1002/jmv.26459>
46. Mongelli A, Barbi V, Gottardi Zamperla M, Atlante S, Forleo L, Nesta M, *et al.* Evidence for Biological Age Acceleration and Telomere Shortening in COVID-19 Survivors. *Int J Mol Sci.* 2021;22(11):6151. DOI:
<https://doi.org/10.3390/ijms22116151>
47. 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.* 2021;397(10270):220-32. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32656-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32656-8)
48. Taquet M, Geddes JR, Husain M, Luciano S, Harrison PJ. 6-month neurological and psychiatric outcomes in 236 379 survivors of COVID-19: a retrospective cohort study using electronic health records. *Lancet Psychiatry.* 2021;8(5):416-27. DOI:
[https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(21\)00084-5](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(21)00084-5)
49. Hartung TJ, Neumann C, Bahmer T, Chaplinskaya-Sobol I, Endres M, Geritz J, *et al.* Fatigue and cognitive impairment after COVID-19: A prospective multicentre study. *EClinicalMedicine.* 2022;53:101651. DOI:
<https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2022.101651>
50. Gall NP, James S, Kavi L. Observational case series of postural tachycardia syndrome (PoTS) in post-COVID-19 patients. *Br J Cardiol.* 2022;29(1):3. DOI:
<https://doi.org/10.5837/bjc.2022.003>
51. Rogers JP, Chesney E, Oliver D, Pollak TA, McGuire P, Fusar-Poli P, *et al.* Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic. *Lancet Psychiatry.* 2020;7(7):611-27. DOI:
[https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30203-0](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30203-0)

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.