



Efectos a largo plazo de la COVID-19: una revisión de la literatura

Long-term effects of COVID-19: a review of the literature

Deyanira Gutiérrez Bautista,* Edson Erivan Mosqueda Martínez,* Hiram Joaquín Vilchis,* José Antonio Morales Fernández,* Alejandra Xóchitl Cruz Salgado,* José Enrique Chávez Aguilar,* Ikky Omar Ramírez Velázquez,† Luis Ángel Perón Medina,‡ Zurisadai Raquel García Osorno,‡ Leonardo Martín Vásquez Martínez,* Yazmín Valadez González,* Jorge Baruch Díaz Ramírez,‡ Luis Alberto Cortázar Maldonado,‡ Xcarelt Vite Velázquez,‡ Miguel Leonardo García León,* Patricia Bautista Carbajal,* Antonio Humberto Ángel Ambrocio,* Rosa María Wong Chew *

Citar como: Gutiérrez BD, Mosqueda MEE, Joaquín VH, Morales FJA, Cruz SAX, Chávez AJE et al. Efectos a largo plazo de la COVID-19: una revisión de la literatura. Acta Med Grupo Angeles. 2021; 19 (3): 421-428. <https://dx.doi.org/10.35366/101741>

Resumen

La COVID-19 tiene un amplio espectro de manifestaciones clínicas durante su curso y se han encontrado al menos 55 efectos a largo plazo que incluyen signos, síntomas y parámetros clínicos. Las etapas clínicas de la enfermedad se dividen en la fase aguda, fase postaguda y síndrome post-COVID-19. Estas fases se caracterizan por el desarrollo de signos y síntomas desde el inicio hasta cuatro semanas, entre cuatro a 12 semanas y más allá de 12 semanas, respectivamente. La prevalencia de signos y síntomas varía desde 35% hasta 94%; en la mayoría de los estudios (80%) predominan la fatiga, tos y disnea. Los potenciales mecanismos fisiopatológicos que explican el desarrollo de los síntomas incluyen la persistencia viral, alteraciones inmunológicas e inflamación, secuelas esperadas de una enfermedad crítica y cambios fisiopatológicos específicos de la enfermedad aguda en cada sistema. Hasta el momento, se desconoce el espectro completo del síndrome post-COVID; a pesar de haber identificado muchos de sus componentes clínicos aún faltan datos para reconocer el tiempo exacto de duración.

Palabras clave: Síndrome COVID postagudo, SARS-CoV-2 secuelas, COVID prolongado, síntomas persistentes, síndrome post-COVID.

Abstract

COVID-19 has a wide spectrum of clinical manifestations, at least 55 long-term effects have been found including signs, symptoms and clinical parameters. The clinical stages of the disease are divided into an acute phase of COVID-19, post-acute phase, and post-COVID-19 syndrome. These phases are characterized by the development of signs and symptoms from the date of onset of symptoms and extend up to 4 weeks, between 4 and 12 weeks and beyond 12 weeks respectively. The prevalence varies from 35% to 94%, prevailing in most studies above 80%, with fatigue, cough and dyspnea being the most prevalent. The pathophysiological mechanisms that explain the development of symptoms include viral persistence, immune alterations and inflammation, expected sequel of critical illness, and specific pathophysiological alteration of acute disease in each system. The complete spectrum of post-COVID syndrome is still unknown, although many of its clinical components have been identified, information is still lacking to recognize the exact moment to determine its duration.

Keywords: Post-acute COVID-19 syndrome, SARS-CoV-2 sequel, long COVID, persistent symptoms, post-COVID syndrome.

INTRODUCCIÓN

El SARS-CoV-2 es el agente etiológico responsable de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) originada en la provincia de Wuhan, China. La enfermedad presenta un amplio espectro de presentación clínica, que va desde la forma asintomática hasta una infección crítica,¹ al día de hoy representa una de las mayores crisis sanitarias de la década.

Hasta el momento, se han identificado al menos 55 efectos a largo plazo, incluidos signos, síntomas, parámetros

* Laboratorio de Investigación en Enfermedades Infecciosas.

† Clínica de atención preventiva del viajero.

Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México.

Correspondencia:

Rosa María Wong Chew
Correo electrónico: rmwong@unam.mx

Aceptado: 28-06-2021.

www.medicgraphic.org.mx



de laboratorio e imagen (*Tabla 1*); a pesar del exhaustivo trabajo realizado por la comunidad científica, los efectos duraderos de la enfermedad aún no se han logrado dilucidar completamente.^{2,3}

La presente revisión tiene como objetivo describir la información más reciente sobre los efectos a largo plazo de la COVID-19; a su vez, nos ayudará a comprender las manifestaciones postagudas que impactan sobre la salud de los pacientes recuperados, debido a que es de vital importancia para brindar una adecuada atención basada en evidencia.

DEFINICIÓN

El término COVID prolongado (*Long COVID*) fue el primero utilizado por los pacientes para hacer referencia a los síntomas postinfección, donde hubo varios tipos de evidencia para demostrar un curso de enfermedad más larga y compleja que la presentada en los informes iniciales en Wuhan.^{4,5}

Los investigadores han propuesto el término “síndrome de COVID postagudo” como el conjunto de signos y síntomas con una duración de tres semanas después del inicio de las manifestaciones para la etapa postaguda y “COVID crónico” a los que persisten más allá de las 12 semanas.⁶ Si tomamos en cuenta la evolución clínica de la infección y la capacidad replicativa del SARS-CoV-2, ésta sería una definición que puede aplicarse en la práctica clínica.⁷

El National Institute for Health and Care Excellence (NICE) considera que los términos “crónico” o “persistente” no son apropiados y se prefiere el uso de “síndrome” porque refleja el “funcionamiento conjunto” del multisistema, por lo que propone las siguientes definiciones:⁸

1. COVID-19 agudo: signos y síntomas de COVID-19 hasta por cuatro semanas.
2. COVID-19 sintomático en curso: signos y síntomas de COVID-19 de cuatro a 12 semanas.
3. Síndrome post-COVID-19: signos y síntomas que se desarrollan durante o después de una infección compatible con COVID-19, que persisten más allá de 12 semanas y no se explican mediante un diagnóstico alternativo.

En la presente revisión, con base en las publicaciones recientes, proponemos las siguientes definiciones (*Figura 1*):

1. Fase aguda de COVID-19: signos y síntomas de COVID-19 por dos semanas, desde la fecha de inicio de síntomas hasta cuatro semanas en casos moderados-severos.

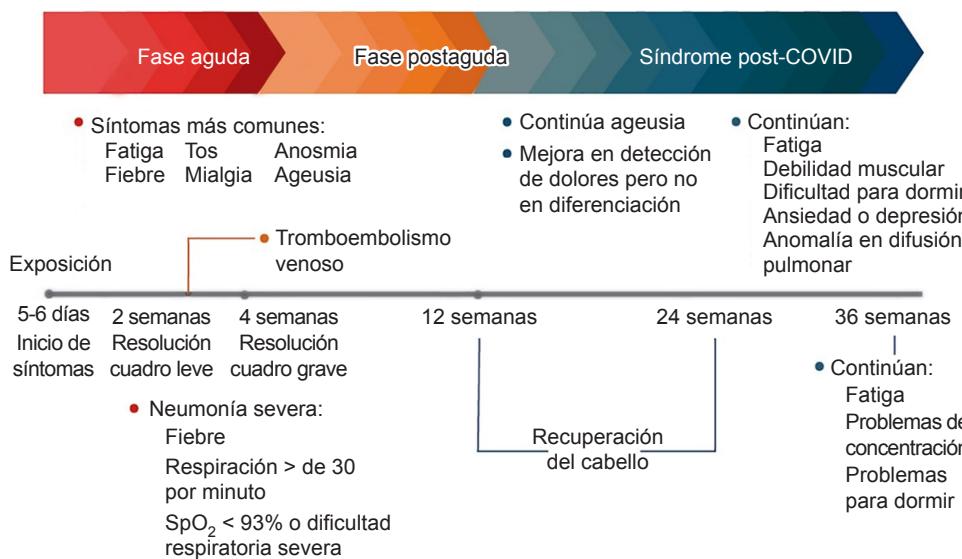
2. Fase postaguda COVID-19: signos y síntomas que se extienden más de cuatro semanas y hasta las 12 semanas del inicio de los síntomas.
3. Síndrome post-COVID-19: signos y síntomas que se extienden más allá de las 12 semanas del inicio de los síntomas.

EPIDEMIOLOGÍA

La base de datos *COVID-19 Research Project Tracker*, desarrollado por el UKCDR & GloPID-R,⁹ menciona que hasta el momento existen 72 proyectos de investigación en curso sobre los efectos a largo plazo de la COVID-19.

Tabla 1: Principales síntomas post-COVID reportados de acuerdo a los diferentes sistemas.

Hematológico	
Aumento del riesgo de eventos tromboembólicos Embolia pulmonar, trombo ventricular izquierdo, oclusión de la arteria central de la retina, trombosis de fistula de diálisis arteriovenosa e ictus isquémico	
Síntomas	
Musculoesqueléticos Dolor articular Dolor muscular Cardiovasculares Dolor de pecho Opresión del pecho Palpitaciones Generales Fatiga Fiebre Dolor Neurológicos Deterioro cognitivo Niebla mental Pérdida de concentración Pérdida de memoria Dolor de cabeza Dificultad para dormir Neuropatía periférica (hormigüeo y entumecimiento) Mareo Delirium (en pacientes adultos mayores) Dificultad para concentrarse Gastrointestinales Dolor abdominal Náusea Diarrea Anorexia y reducción de apetito	Respiratorios Disnea Tos Psicológicos/psiquiátricos Depresión Ansiedad Trastorno de estrés postraumático Oído, nariz y garganta Tinnitus Dolor de oído Garganta seca Pérdida del olfato o anosmia Pérdida del sabor o ageusia Endocrinos Desarrollo de novo o empeoramiento del control de diabetes mellitus, tiroiditis subaguda y desmineralización ósea Dermatológicos Exantema viral Alopecia

**Figura 1:**

Progresión de la infección aguda de SARS-CoV-2 al síndrome post-COVID, la figura muestra las diversas formas de progresión de la infección aguda por SARS-CoV-2 a las categorías propuestas de COVID-19 postaguda y síndrome post-COVID, cada una con los síntomas reportados.^{7,8,13,29,31,37,47-49}

Tenforde demostró que 35% de 274 pacientes sintomáticos no hospitalizados no regresaron a su estado de salud inicial, y los síntomas con mayor persistencia fueron la tos (43%), fatiga (35%) y disnea (29%); la edad avanzada y la presencia de múltiples comorbilidades se asociaron con enfermedad prolongada¹⁰ (*Tabla 2*).

En Reino Unido, el PHOSP-COVID STUDY, un estudio de cohorte longitudinal multicéntrica con 1,077 pacientes, reportó que sólo 28.8% de los pacientes se sintieron completamente recuperados, 20% tenía una nueva discapacidad y 19% experimentó un cambio de ocupación relacionado con la salud. Además, se identificaron factores asociados al desarrollo de síntomas persistentes: sexo femenino, edad entre 50-59 años, etnia blanca, la presencia de dos o más comorbilidades y una enfermedad aguda más grave.¹¹⁻¹³

En el mismo sentido, una cohorte en China con 1,733 pacientes mostró que después de seis meses del alta hospitalaria, 76% de los pacientes desarrollaron síntomas post-COVID-19, los más frecuentes fueron: fatiga (63%), insomnio (26%), alopecia (22%), anosmia (11%), ageusia (9%) y dificultad en la movilidad (7%).¹⁴

En México los estudios son limitados; sin embargo, los resultados son similares a los publicados en la literatura internacional. Un estudio descriptivo observacional realizado en el estado de Puebla con 50 pacientes, determinó que 84% presentó síntomas persistentes como fatiga (84%), cansancio y debilidad (84%), opresión torácica (80%) y tos (60%).¹⁵ Otro estudio de casos y controles llevado a cabo en el estado de Zacatecas con 219 pacientes encontró que existe un riesgo relativo de dos a 33 veces más elevado para desarrollar síntomas persistentes como disnea, náusea y anosmia.¹⁶

En general los síntomas parecen ser más frecuentes en pacientes con una enfermedad inicial grave, no obstante, también se han observado en personas con una infección leve, que no requirieron hospitalización e incluso en adultos jóvenes y niños sin enfermedades crónicas pre-existentes.¹⁷

FISIOPATOLOGÍA

Los probables mecanismos fisiopatológicos que explican el desarrollo de los síntomas a largo plazo son la persistencia viral, alteraciones inmunológicas e inflamación, secuelas esperadas de una enfermedad crítica y cambios fisiopatológicos específicos de la enfermedad aguda en cada sistema¹⁸ (*Figura 2*).

Algunas personas siguen siendo positivas a la PCR del SARS-CoV-2 mediante frotis nasofaríngeos semanas después de la recuperación, también se han encontrado rastros de ARN viral en muestras fecales, esto sugiere una persistencia, replicación y migración del virus. La persistencia del SARS-CoV-2 implica una exposición crónica de superantígenos al hospedero, lo cual conduce a un estado de inflamación sistémica causando alteraciones tisulares locales, diseminadas y con ello síntomas postinfección.¹⁹

En el plasma de pacientes con síntomas postagudos, existen niveles elevados de marcadores de inflamación crónica como IL-17A, factor de células madre (SCF), IL-12p70, IL-1, y de reparación endotelial y angiogénesis, como la proteína inflamatoria de macrófagos (MIP-1), el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), la proteína quimioatractante de monocitos (MCP-1) y el factor de creci-

miento derivado de plaquetas (PDGF-BB) en comparación con los controles sanos.²⁰

Si la enfermedad inicial es severa, es posible que se desarrolle el síndrome postcuidados intensivos, definido como el desarrollo de deficiencias o el agravamiento de las mismas, lo cual empeora el estado de salud física, cognitiva o mental después de una enfermedad crítica y que persiste más allá de la hospitalización por cuidados agudos.^{18,21}

Finalmente, el SARS-CoV-2 utiliza como receptor de entrada a la enzima convertidora de angiotensina-2 (ECA-

2), expresada en el epitelio respiratorio, cardiovascular, gastrointestinal, urogenital y sistema nervioso central (SNC) y periférico (SNP),²² lo que lo convierte en el principal mecanismo de lesión en los sistemas.

PULMONAR

Los pacientes con una enfermedad inicial severa tienen mayor riesgo de complicaciones pulmonares a largo plazo, las cuales incluyen deterioro persistente de la difusión y

Tabla 2: Hallazgos de los estudios principales alrededor del mundo.

Estudios de prevalencia de síntomas en COVID-19					
Lugar	México, Puebla (%)	Reino Unido (%)	Wuhan, China (%)	EUA (%)	Italia (%)
Número de participantes	50	1,077	1,733	292	143
Características iniciales					
Edad		58 ± 13 años	47 años (IQR 0-65 años)	42.5 años (IQR 31-54 años)	56.5 años (19-84 años)
Sexo (%)					
Masculino	70	64.3	52		
Femenino	30	35.7	48		
Tiempo de seguimiento	30 y 60 días del inicio de los síntomas	Entre 2 y 7 meses del inicio de los síntomas	175-199 días	14-21 días posteriores a RT-PCR positiva	60,3 días (DE, 13,6) posterior a la aparición de síntomas
Características de COVID agudo					
Neumonía	56				72.7
Requerimiento de oxígeno		35.1	68		53.8
CIPAP o BIPAP	40	17.2	6		14.7
Ventilación mecánica invasiva		26.7	1		4.9
Comorbilidades					55.9
1 Comorbilidad	84	20.6		21.0	
≥ 2 Comorbilidades		50.1		30.6	
Síntomas persistentes	84	92.6	76	35.0	82.0
Fatiga	16	96.0	63	71.0	53.1
Cansancio o debilidad	84				
Disnea	50	94.0		29.0	43.4
Dolor articular	50		9		27.3
Opresión torácica	40		5		21.7
Tos	60			61.0	18.0
Anosmia	40		11		17.5
Disgeusia	42		7		
Cefalea	75		2	61.0	10.0
Expectoración	52				8.0
Anorexia	50		8		5.0
Odinofagia	25		4		
Diarrea	10		5		2.0
Diáforesis	10				
Ansiedad o depresión		95.7	23		
Estrés postraumático		95.6			
Dificultad para dormir			26		
Erupción cutánea			3		
Alopecia			22		
Palpitaciones			9		
Disfunción cognitiva					
Malestar postesfuerzo					

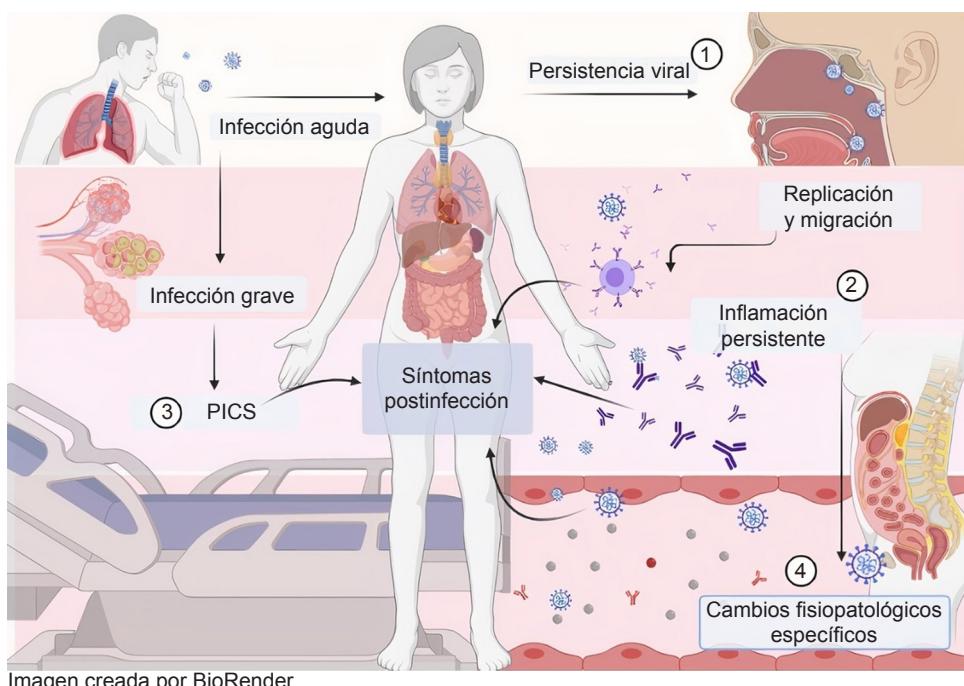


Figura 2: Mecanismos fisiopatológicos para el desarrollo de síntomas post-COVID. 1. La persistencia viral encontrada en las pruebas PCR indican replicación viral lo que puede generar una respuesta inflamatoria persistente propiciando el desarrollo de síntomas. 2. Se ha encontrado niveles elevados de citocinas inflamatorias y angiogénicas, originando potencialmente síntomas post-COVID. 3. Los cambios fisiopatológicos por COVID-19 causan alteraciones estructurales que pueden originar síntomas post-COVID específicos de cada sistema y persistencia de la respuesta inflamatoria. 4. COVID-19 severo como enfermedad inicial implica el uso de medidas de soporte invasiva, lo que puede llegar a desarrollar PICS, con persistencia de síntomas más allá de la enfermedad crítica.^{15,18-20}

anomalías pulmonares radiográficas como fibrosis pulmonar.¹⁴ Hasta 30-50% de los sobrevivientes de COVID-19 experimentan disnea y tos persistentes durante dos a tres meses.²³

Los hallazgos histopatológicos muestran un engrosamiento de la pared alveolar, infiltración de células mononucleares, macrófagos y endotelitis en los espacios aéreos.²⁴ Se cree que el desarrollo de fibrosis pulmonar acelerada después de la resolución de la infección activa es por citocinas como la IL-6 y el factor de crecimiento transformante beta (TGF-B).¹⁸ También se produce un edema pulmonar que llena los espacios alveolares con la formación de membranas hialinas, compatible con el síndrome de dificultad respiratoria aguda. Es posible ver este edema e infiltrado en estudios de imagen como opacidades en vidrio despolido.¹⁴

GASTROINTESTINAL

Los síntomas gastrointestinales post-COVID como anorexia, náuseas, reflujo gastroesofágico y diarrea se deben a la infiltración de la lámina propia de células plasmáticas y linfocitos, lo que genera edema en el estómago, duodeno y

recto, aumento de los niveles de calprotectina fecal, niveles fecales altos de IL-8 y bajos de IL-10, y disbiosis.²⁵ También hay expresión elevada de la ECA-2 en tejido hepático y vías biliares, lo que causa elevación de enzimas hepáticas, hipoalbuminemia e hiperbilirrubinemia.²⁶

NEUROPSIQUIÁTRICO

La expresión de la ECA-2 en las células endoteliales del cerebro permite que el virus dañe directamente la barrera hematoencefálica (BHE), la respuesta inflamatoria también puede causar cambios en la función de dicha barrera, además, el SARS-CoV-2 puede entrar en el cerebro por transferencia transináptica por los canales del nervio óptico y olfatorio.²⁷

Recientemente se ha propuesto que las células inmunitarias pueden funcionar como un “caballo de Troya”, para que así el virus pueda atravesar la BHE, dado que los monocitos, células dendríticas y granulocitos expresan en gran medida la ECA-2, por lo que el virus puede ingresar a su citoplasma y migrar a otras ubicaciones como el SNC; esto podría explicar la aparición de secuelas neurológicas

a largo plazo^{27,28} que, al menos, 23% de los pacientes reportan, tales como ansiedad, depresión y dificultad para dormir hasta por seis meses.¹⁴

FATIGA

Su prevalencia fue de 52.3% de los pacientes de un total de 128 a las 10 semanas después del inicio de síntomas de la enfermedad aguda, independientemente de la gravedad de la enfermedad inicial.²⁸

El daño a las neuronas sensoriales olfativas provoca una reducción del flujo de salida de líquido cefalorraquídeo a través de la placa cribiforme,^{29,30} causando una congestión del sistema linfático, el cual promueve la eliminación de metabolitos del SNC, facilita la distribución de glucosa, lípidos, aminoácidos, factores de crecimiento y neuromoduladores.³¹

SISTEMA OLFACTIVO

Con la COVID-19, en el epitelio olfatorio, los leucocitos infiltrantes secretan una variedad de citocinas proinflamatorias que pueden afectar las neuronas receptoras olfativas y el nicho de las células madre, alterando tanto las respuestas odoríferas como la capacidad de regeneración.³²

En un estudio de seguimiento se evaluó la función olfativa mediante Sniffin Sticks, incluyendo el umbral olfativo. La discriminación e identificación de distintos odorantes se observó que a los dos meses posteriores al inicio de la sintomatología, 27 de 30 personas tuvieron mejoría en el umbral de detección de olores, pero no hubo una mejoría significativa en la capacidad para identificarlos.³³

DERMATOLÓGICO

Los reportes de lesiones dermatológicas en diferentes grupos de edad, principalmente en niños de quienes se pensaba que eran asintomáticos a la enfermedad, son cada vez más comunes. Las dermatosis reportadas incluyen: lesiones similares a la varicela y sabañones, causados por una lesión viral directa por la expresión de ACE-2 en queratinocitos, glándulas ecrinas y el endotelio, el exantema morbiliforme secundario a vasculitis linfocítica en respuesta a las partículas virales en capilares de la piel y lesiones vasculares como *livedo reticularis*, púrpura retiforme y lesiones necróticas ocasionadas por el daño a los capilares de la piel. Aunque no se ha comprobado, se cree que el SARS-CoV-2 ocasiona activación de basófilos y mastocitos provocando urticaria.³⁴

Además, el folículo piloso responde a la infección y eventos estresantes con eflujo anágeno distrófico o eflujo telógeno, dependiendo de su intensidad, causando alope-

cia que se presenta tres meses después de la infección con una duración aproximada de seis meses.^{35,36}

CARDIOVASCULAR

Los virus causan inflamación pericárdica por mecanismos citotóxicos directos o inmunomediados, desarrollando pericarditis, derrame pericárdico y taponamiento, aunque el mecanismo exacto aún no se ha descrito,³⁷ se ha logrado aislar el SARS-CoV-2 en líquido pericárdico de pacientes infectados.³⁸

A su vez, en el sistema cardiovascular, los niveles elevados de ECA-2 permiten la invasión viral directa, asimismo, la respuesta inmunológica y citocinas causan una inflamación del músculo cardíaco, interfiriendo con el sistema de conducción y con la capacidad de bombeo del corazón,³⁹ lo que da lugar a arritmias y paro cardíaco.

REPRODUCTIVO FEMENINO

La infección por SARS-CoV-2 representa una gran amenaza para las mujeres embarazadas y los fetos, debido a que causa partos prematuros, sufrimiento fetal, ruptura prematura de membranas y cesárea.⁴⁰ La ECA-2 se expresa en el ovario induciendo la secreción de esteroides, el desarrollo de folículos y maduración de ovocitos, contribuyendo a la atresia folicular y a la progresión del cuerpo lúteo, por lo tanto, el ovario y el ovocito podrían ser objetivos potenciales del SARS-CoV-2. La arquitectura del tejido se modifica con cada renovación del ciclo menstrual, las consecuencias de la infección por SARS-CoV-2 podrían reiniciarse de un ciclo a otro, como lo son los trastornos menstruales y problemas en la fertilidad.⁴¹

REPRODUCTIVO MASCULINO

En un estudio reciente se analizó el semen de nueve pacientes hospitalizados con COVID-19 y se encontró que 39.1% cumplían con criterios de oligozoospermia.⁴² La expresión de la ECA-2 y TMPRSS2 en espermatogonias, células de Leydig y células de Sertoli hacen posible que el SARS-CoV-2 invada los testículos. El deterioro de las células interfiere con la liberación de testosterona y aumento de LH, alterando la producción de esperma. Las citocinas proinflamatorias liberadas inducen una respuesta inflamatoria local causando orquitis e inflamación sistémica,^{43,44} causando fiebre persistente que afecta a los espermatozoides en su morfología, motilidad y ADN.⁴⁵ Un estudio reportó niveles de testosterona normales, disminución de la relación Testosterona/LH, disminución de la relación FSH/LH, sin embargo, no se ha demostrado causalidad.⁴³

HEMATOLÓGICO

A 163 pacientes hospitalizados por COVID-19 se dio seguimiento posterior al alta y la incidencia acumulada de trombosis fue de 2.5% a los 30 días, incluyendo embolia pulmonar segmentaria, trombo intracardíaco, fistula arteriovenosa trombosada e ictus isquémico, la mediana de duración de estos eventos es de 23 días después del alta.⁴⁶

La endotelitis por COVID-19 podría explicar la alteración de la microcirculación en diferentes lechos vasculares y sus secuelas clínicas en pacientes con COVID-19. Durante la activación inflamatoria o la apoptosis, las células endoteliales se vuelven procoagulantes y liberan microvesículas que pueden afectar la función de células diana.^{47,48}

En el pulmón se producen áreas vasculares de microinfartos de 3-5 mm, lo que afecta de forma directa a la perfusión, comprometiendo a todos los órganos del cuerpo.⁴⁹

MUSCULOESQUELÉTICO

La expresión de la ECA-2 en las células del sistema nervioso periférico (SNP) y músculo liso, así como la TMPRSS2 en las células del músculo esquelético y la membrana sinovial, permiten la entrada del SARS-CoV-2, una vez infectadas, hay replicación viral, muerte celular, respuesta inmune alterada y liberación de citocinas proinflamatorias que inducen proteólisis de las fibras musculares, evitan su proliferación y diferenciación mientras aumentan la proliferación de fibroblastos musculares, provocando debilidad muscular y atrofia, también inducen la liberación de prostaglandina E2, mediador álgico conocido que actúa sobre los receptores periféricos causando mialgias y artralgias.⁵⁰⁻⁵³

SISTEMA ENDOCRINO

La lesión pancreática en la COVID-19 es causada por daño viral directo por la expresión de ECA-2 y TMPRSS2, inflamación sistémica y local, y toxicidad por fármacos.⁵⁴ En la lesión del páncreas exocrino hay aumento en los niveles de amilasa y/o lipasa en 1-2 y 17% de los pacientes no graves y graves, respectivamente.⁵⁵

El tropismo viral hacia las células β-pancreáticas, secundario a la expresión de otros receptores de entrada como el receptor 1 de transferrina (TFRC) y la neuropilina-1 (NRP1), ocasiona lipomatosis, fibrosis y autolisis, lo que explica el desarrollo de trastornos hiperglucémicos y diabetes en pacientes con COVID-19.⁵⁶

CONCLUSIONES

Los síntomas postagudos de la COVID-19 se han reportado cada vez más conforme avanza la pandemia. En esta revisión

de la literatura existente, hemos propuesto una definición en el tiempo de los síntomas, su fisiopatología general y efectos sistémicos. Actualmente, se desconoce el espectro completo de duración y gravedad del COVID-19 postagudo. Es necesario que las próximas investigaciones permitan caracterizarlos en tiempo e identificar sus manifestaciones clínicas, serología e imagen, permitiéndonos una mejor comprensión de la enfermedad y buscar tratamientos de manera oportuna.

Se espera que muchos pacientes con COVID-19 prolongado se recuperen sin ayuda de un médico especialista; sin embargo, el médico de primer contacto tendrá que estar capacitado para reconocer, documentar, investigar y controlar los síntomas, incluyendo los de nueva aparición y dar seguimiento a las secuelas graves de la enfermedad. El sistema sanitario y hospitales tendrán que considerar capacitar a los trabajadores de la salud para el manejo integral del paciente post-COVID, desarrollando estrategias de atención o incluso clínicas específicas para su manejo, jugando un papel importante el Área de Rehabilitación.

REFERENCIAS

1. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. *Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines: National Institutes of Health*; 2021.
2. Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, Sepulveda R, Rebollo P, Cuapio A et al. More than 50 Long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *medRxiv*. doi: <https://doi.org/10.1101/2021.01.27.21250617>
3. World Health Organization. *WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard*. [Online]. Available in: <https://covid19.who.int/>
4. Callard F, Perego E. How and why patients made Long Covid. *Soc Sci Med*. 2021; 268 (2021): 113426.
5. Marshall M. The lasting misery of coronavirus long-haulers. *Nature*. 2020; 585 (7825): 339-341.
6. Greenhalgh T, Knight M, A'Court C, Buxton M, Husain L. Management of post-acute covid-19 in primary care. *BMJ*. 2020; 370: m3026
7. Centers for Disease Control and Prevention. *Duration of isolation and precautions for adults with COVID-19*. 2020.
8. NICE panel expert. *COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19*. 2020. ISBN 978-1-4731-3943-5.
9. Norton A, Bucher A, Antonio E, Advani N, Grund H, Mburu S et al. Living mapping review for COVID-19 funded research projects. Ukcdrorguk. 2021.
10. Tenforde M, Kim S, Lindsell C, Billig Rose E, Shapiro N, Files D et al. Symptom duration and risk factors for delayed return to usual health among outpatients with COVID-19 in a Multistate Health Care Systems Network-United States, March-June 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020; 69 (30): 993-998.
11. Evans R, McAuley H, Harrison E, Shikotra A, Singapuri A, Sereno M et al. Physical, cognitive and mental health impacts of COVID-19 following hospitalization-a multi-centre prospective cohort study. *medRxiv*. doi: <https://doi.org/10.1101/2021.03.22.21254057>
12. NIHR Themed Review: *Living with Covid19 - Second review*. NIHR; 2021, última actualización 16 Mar 2021.
13. Karlsson A, Humbert M, Buggert M. The known unknowns of T cell immunity to COVID-19. *Sci Immunol*. 2020; 5 (53): eabe8063.
14. 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): 220-232.

15. Herrera-García JC, Arellano-Montellano EI, Juárez-González LI et al. Persistencia de síntomas en pacientes después de la enfermedad por coronavirus (COVID-19) en un Hospital de Tercer Nivel de Puebla, México. *Med Int Mex.* 2020; 36 (6): 789-793.
16. Galván-Tejada C, Herrera-García C, Godina-González S, Villagrana-Bañuelos K, Amaro J, Herrera-García K et al. Persistence of COVID-19 symptoms after recovery in mexican population. *Int J Environ Res Public Health.* 2020; 17 (24): 9367.
17. Townsend L, Dowds J, O'Brien K, Sheill G, Dyer A, O'Kelly B et al. Persistent poor health post-COVID-19 is not associated with respiratory complications or initial disease severity. *Ann Am Thorac Soc.* 2021; 18 (6): 997-1003.
18. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, Madhavan M, McGroder C, Stevens J et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nature Medicine.* 2021; 27: 601-615.
19. Jacobs JJL. Persistent SARS-2 infections contribute to long COVID-19. *Med Hypotheses.* 2021; 149: 110538.
20. Ong S, Fong S, Young B, Chan Y, Lee B, Amrun S et al. Persistent symptoms and association with inflammatory cytokine signatures in recovered COVID-19 patients. *Open Forum Infectious Diseases.* 2021; 8 (6): ofab156.
21. Smith E, Lee A, Smith J, Thiele A, Zeleznik H, Ohtake P. COVID-19 and post-intensive care syndrome: community-based care for ICU survivors. *Home Health Care Management & Practice.* 2020; 33: 117-124.
22. Salamanna F, Maglio M, Landini MP, Fini M. Body Localization of ACE-2: On the Trail of the Keyhole of SARS-CoV-2. *Front Med (Lausanne).* 2020; 7: 594495.
23. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell.* 2020; 181: 271-280.e8.
24. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med.* 2020; 8 (4): 420-422.
25. Schmulson M, Ghoshal UC, Barbara G. Managing the Inevitable Surge of Post-COVID-19 functional gastrointestinal disorders. *Am J Gastroenterol.* 2021; 116 (1): 4-7.
26. Fierro N. COVID-19 and the liver: what do we know after six months of the pandemic? *Ann Hepatol.* 2020; 19 (6): 590-591.
27. Pezzini A, Padovani A. Lifting the mask on neurological manifestations of COVID-19. *Nat Rev Neurol.* 2020; 16 (11): 636-644.
28. Abassi Z, Kraney Y, Karram T, Heyman S. The lung macrophage in SARS-CoV-2 infection: a friend or a foe? *Front Immunol.* 2020; 11: 1312.
29. Townsend L, Dyer A, Jones K, Dunne J, Mooney A, Gaffney F et al. Persistent fatigue following SARS-CoV-2 infection is common and independent of severity of initial infection. *PLOS ONE.* 2020; 15: e0240784.
30. Wostyn P. COVID-19 and chronic fatigue syndrome: Is the worst yet to come? *Med Hypotheses.* 2021; 146: 110469.
31. Breslin J, Yang Y, Scallan J, Sweat R, Adderley S, Murfee W. Lymphatic vessel network structure and physiology. *Compr Physiol.* 2018; 9 (1): 207-299.
32. Cooper K, Brann D, Farruggia M, Bhutani S, Pellegrino R, Tsukahara T et al. COVID-19 and the chemical senses: supporting players take center stage. *Neuron.* 2020; 107 (2): 219-233.
33. Iannuzzi L, Salzo A, Angarano G, Palmieri V, Portincasa P, Saracino A et al. Gaining back what is lost: recovering the sense of smell in mild to moderate patients after COVID-19. *Chem Senses.* 2020; 45: 875-881.
34. Rongioletti F, Ferrelí C, Sena P, Caputo V, Atzori L. Clinicopathologic correlations of COVID-19-related cutaneous manifestations with special emphasis on histopathologic patterns. *Clin Dermatol.* 2021; 39 (1): 149-162.
35. Turkmen D, Altunisik N, Sener S, Colak C. Evaluation of the effects of COVID-19 pandemic on hair diseases through a web-based questionnaire. *Dermatol Ther.* 2020; 33 (6): e13923.
36. Trueb RM, Dutra Rezende H, Gavazzoni Dias MFR. What can the hair tell us about COVID-19? *Exp Dermatol.* 2020; 30 (2): 288-290.
37. Osman W, Ahmed A, Elawad O, Albashir A. A case of acute pericarditis and subsequent pericardial effusion in COVID-19 patient: a case report. *Authorea.* 2020.
38. Blagojevic NR, Bosnjakovic D, Vukomanovic V, Arsenovic S, Lazic JS, Tadic M. Acute pericarditis and severe acute respiratory syndrome coronavirus 2: Case report. *Int J Infect Dis.* 2020; 101: 180-182.
39. Long B, Brady WJ, Koyfman A, Gottlieb M. Cardiovascular complications in COVID-19. *Am J Emerg Med.* 2020; 38 (7): 1504-1507.
40. Jing Y, Run-Qian L, Hao-Ran W, Hao-Ran C, Ya-Bin L, Yang G et al. Potential influence of COVID-19/ACE2 on the female reproductive system. *Mol Hum Reprod.* 2020; 26: 367-373.
41. Henarejos-Castillo I, Sebastian-Leon P, Devesa-Peiro A, Pellicer A, Diaz-Gimeno P. SARS-CoV-2 infection risk assessment in the endometrium: viral infection-related gene expression across the menstrual cycle. *Fertil Steril.* 2020; 114 (2): 223-232.
42. Li H, Xiao X, Zhang J, Zafar M, Wu C, Long Y et al. Impaired spermatogenesis in COVID-19 patients. *EClinicalMedicine.* 2020; 28: 100604.
43. Batiba O, Al-Deeb T, Al-Zoubi E, Alsharu E. Impact of COVID-19 and other viruses on reproductive health. *Andrologia.* 2020; 52 (9): e13791.
44. Verma S, Saksena S, Sadri-Ardekani H. ACE2 receptor expression in testes: implications in coronavirus disease 2019 pathogenesis. *Biol Reprod.* 2020; 103 (3): 449-451.
45. Tian Y, Zhou LQ. Evaluating the impact of COVID-19 on male reproduction. *Reproduction.* 2021; 161 (2): R37-R44.
46. Kruger-Genge A, Blocki A, Franke RP, Jung F. Vascular endothelial cell biology: an update. *Int J Mol Sci.* 2019; 20 (8): 4411.
47. Tee A, Wong A, Yusuf G, Rao D, Sidhu P. Contrast-enhanced ultrasound (CEUS) of the lung reveals multiple areas of microthrombi in a COVID-19 patient. *Intensive Care Med.* 2020; 18: 1-3.
48. Vítková V, Zivný J, Janota J. Endothelial cell-derived microvesicles: potential mediators and biomarkers of pathologic processes. *Biomark Med.* 2018; 12 (2): 161-175.
49. Patell R, Bogue T, Koshy A, Bindal P, Merrill M, Aird W et al. Postdischarge thrombosis and hemorrhage in patients with COVID-19. *Blood.* 2020; 136: 1342-1346.
50. Widayadharma I, Sari N, Pradyaswari K, Yuwana K, Adikarya I, Tertia C et al. Pain as clinical manifestations of COVID-19 infection and its management in the pandemic era: a literature review. *Egypt J Neurol Psychiatr Neurosurg.* 2020; 56.
51. Disser N, De Micheli A, Schonk M, Konnaris M, Piacentini A, Edon D et al. Musculoskeletal consequences of COVID-19. *J Bone Joint Sur Am.* 2020; 102 (14): 1197-1204.
52. Vaishya R, Jain VK, Iyengar KP. Musculoskeletal manifestations of COVID-19. *J Clin Orthop Trauma.* 2021; 17: 280-281.
53. Wan J, Sun W, Li X, Ying W, Dai J, Kuai X et al. Inflammation inhibitors were remarkably up-regulated in plasma of severe acute respiratory syndrome patients at progressive phase. *Proteomics.* 2006; 6 (9): 2886-2894.
54. Samanta J, Gupta R, Singh MP, Patnaik I, Kumar A, Kochhar R. Coronavirus disease 2019 and the pancreas. *Pancreatology.* 2020; 20 (8): 1567-1575.
55. Peluso M, Kelly J, Lu S, Goldberg S, Davidson M, Mathur S et al. Rapid implementation of a cohort for the study of post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection/COVID-19. *medRxiv.* 2021; 2021.03.11.21252311.
56. Wu CT, Lidsky PV, Xiao Y, Lee IT, Cheng R, Nakayama T et al. SARS-CoV-2 infects human pancreatic β-cells and elicits β-cell impairment. *Cell Metabolism.* 2021; doi: 10.1016/j.cmet.2021.05.013.