

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

Complicaciones Cardíacas y Pulmonares de la COVID-19: Análisis en Pacientes que sufrieron formas Moderadas o Severas*

Raymi Rafael Rosario, Anatanael Barrios, Trina M. Navas B.

Recibido: Noviembre 2021

Aceptado: 22 Diciembre 2021

Resumen

Objetivo: Analizar la frecuencia y severidad de complicaciones pulmonares y cardiovasculares asociadas al COVID-19 en hospitalizados en el Hospital General del Oeste, Caracas. **Método:** Investigación de casos, descriptiva, longitudinal. La muestra fue no probabilística y de selección intencional de hospitalizados con COVID - 19 moderado o severo que atendieron al llamado de control a los 6 meses. Se excluyeron si había enfermedad infecciosa en el momento de la evaluación. Se revisó la historia de hospitalización y se realizó su actualización. Se indicó electrocardiograma, ecocardiograma, radiología de tórax, tomografía de tórax y espirometría. **Resultados:** de 41 pacientes 67% era hipertensos, 46% estaba vacunado, 60,88% tuvo alteraciones en el examen físico, disnea 26%, tos 28%, y dolor en miembros inferiores 12% fueron los síntomas más frecuentes; 85,72% tenían alteraciones radiológicas, 76% alteraciones tomográficas, 51,6% espirometría restrictiva, y se encontraron 26 alteraciones electrocardiográficas. La PCR estuvo elevada en 35 pacientes y la mayoría tenía datos de daño pulmonar o cardíaco. **Conclusiones:** Los síntomas persistentes más frecuentes en esta patología fueron disnea, tos, dolor en los miembros Inferiores. El examen físico fue eficiente para lograr identificar complicaciones asociadas a la enfermedad, la proteína C-Reactiva

se mantuvo elevada en el 85% de los pacientes y la mayoría de ellos tenía evidencia de enfermedad pulmonar o cardíaca residual, la radiología de tórax, tomografía, la espirometría y el ecocardiograma fueron útiles en la identificación de lesiones residuales por COVID - 19.

Palabras Clave: Post COVID; COVID prolongado; espirometría; tomografía; radiología de tórax; ecocardiograma.

Cardiac and Pulmonary Complications of Patients with Moderate or Severe COVID-19

Raymi Rafael Rosario, Anatanael Barrios, Trina M. Navas B.

Abstract

Objective: To analyze the frequency and severity of pulmonary and cardiovascular complications associated with COVID-19 in hospitalized at the Hospital General del Oeste, Caracas. **Methods:** descriptive, longitudinal research. The sample was non-probabilistic and of intentional selection of hospitalized patients with moderate to severe COVID-19 who answered to the control call at 6 months of discharge. Patients with acute or chronic infectious disease at the time of evaluation were excluded. The hospitalization history was reviewed and updated. An electrocardiogram, echocardiogram, chest radiology, chest tomography, and spirometry were performed. **Results:** 41 patients were evaluated, 67% were hypertensive, 53% were vaccinated, 60.88% had alterations on physical examination, dyspnea 26%, cough 28%, pain in lower limbs 12% were the most frequent symptoms, 85, 72% had radiological alterations, 76% tomographic, 51.6%

* Servicio de Medicina Interna. Hospital General del Oeste. Los Magallanes de Catia, Caracas, Venezuela. correo: wilownavasblanco@gmail.com

COMPLICACIONES CARDÍACAS Y PULMONARES DE LA COVID-19: ANÁLISIS EN PACIENTES QUE SUFRIERON FORMAS MODERADAS O SEVERAS

*restrictive spirometry, and 26 electrocardiographic alterations were found. The PCR was high in 35 patients and most of them had evidence of lung or heart damage. **Conclusions:** The most frequent persistent symptoms in this pathology were dyspnea, cough, followed by pain in the lower limbs; the physical examination was efficient to identify complications associated with the disease, the C-Reactive protein remained elevated in 85% of patients. Most of the patients had evidence of residual lung or heart disease, chest radiography, tomography, spirometry, and echocardiography were helpful in identifying residual COVID-19 lesions.*

Key words: *Post COVID; prolonged COVID; spirometry; tomography; chest radiology; echocardiogram.*

Introducción

Durante el mes de diciembre del año 2019 en la ciudad de Wuhan, Provincia de Hubei, China se identificó la presencia de un nuevo coronavirus a partir de un brote respiratorio en pacientes que habían estado en contacto o cercanos al mercado de esta ciudad. Así comenzó la pandemia (así declarada el 11 de marzo del 2020) por el Coronavirus 2 que genera el Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS-CoV-2).¹⁻²

Para el momento de plantear este proyecto según la OMS habían más de 214 millones de infectados a nivel mundial y con más 4.4 millones de muertes.³ En Venezuela se habían declarado 323.526 y 3.871.⁴

En la pandemia del COVID-19 los grupos vulnerables son personas mayores, con comorbilidades y limitaciones socioeconómicas. Las secuelas más importantes son respiratorias 65%, hematológicas 20 al 30%, cardiovasculares 20%, neurológicas 18%, cutáneas y endocrinológicas de 2 a 17%, musculoesqueléticas 7.6% y oftalmológicas 1%.⁵⁻⁶

Las secuelas a largo plazo, son todavía un capítulo en elaboración y parece depender fundamentalmente de dos aspectos: la edad y comorbilidades preexistentes, y la gravedad de la enfermedad. Se ha citado varias frecuencias para los síntomas de

COVID luego de la recuperación, por ejemplo: 76% de las personas a los 6 meses, 32,6% y 87% a los 60 días, y 96% a los 90 días. Estos hallazgos no son completamente corroborativos, pero muestran que luego de sufrir COVID -19 se puede desarrollar COVID prolongado.⁷ Los británicos analizaron el seguimiento a 140 días de 47.780 pacientes que fueron hospitalizados y encontraron que la frecuencia de complicaciones respiratorias y cardiovasculares aumentó significativamente durante el seguimiento.⁸ En USA el seguimiento de 1.775 veteranos el 20% ingresó de nuevo a los 3 meses del alta y la mortalidad fue del 9%.⁹

Según la cohorte original de 1.733 pacientes de Wuhan, China, el 76% de los pacientes presentaba al menos un síntoma de síndrome post-COVID a los seis meses, y los más prevalentes fueron fatiga y debilidad muscular (63%), trastornos del sueño (26%), alopecia (22%), anosmia (11%), ageusia (9%) y trastornos de la movilidad (7%). Los pacientes más graves presentaban anomalías en la difusión pulmonar, fatiga y debilidad muscular, y ansiedad y depresión.¹⁰

Hay técnicas que han sido implementadas para la identificación de alteraciones pulmonares, entre ellas la difusión de monóxido de carbono que reportó anormalidad en el 47,2%.¹¹

Se ha planteado que las palpitations y el dolor torácico se relacionan porque la respuesta inflamatoria lesiona los cardiomiocitos en la fase aguda, y en la fase crónica, sucede fibrosis miocárdica que favorece la aparición de arritmias. La resonancia cardíaca en una serie de 100 pacientes estudiados a los 71 días del alta demostró que 60% presentaba hallazgos sugestivos de inflamación. Existen otras lesiones a largo plazo que se identifican como: endocrinas, oftalmológicas, cutáneas, autoinmunes e inclusive neurológicas.¹²

En el momento en que se plantearon las directrices de la OMS para la COVID-19, se había convertido en una pandemia y había afectado a más de 120.000 personas en más de 80 países.¹³

En Latinoamérica, los datos obtenidos al

momento de culminar la investigación los países con mayor número de casos confirmados, en orden descendente, a Brasil (13.100.580), Colombia (2.468.236), Argentina (2.428.029), México (2.256.509) y Perú (1.590.209); en cambio, los decesos son mayores en Brasil (336.947), México (204.985), Colombia (64.524), Argentina (56.634) y Perú (53.138). Por otro lado, el índice de letalidad de los países latinoamericanos es mayor en México (9%), Ecuador (5%) y Bolivia (4%).¹⁴

Se conoce el compromiso miocárdico y en el estudio COVERSCAN, la afectación de un único órgano o de múltiples órganos se detectó en un 70 y un 29% respectivamente a los cuatro meses de la infección. El hígado (28%), el corazón (26%), los pulmones (11%) y el riñón (4%) fueron los órganos que tenían una afectación considerada leve.^{15,16}

Las pruebas de función pulmonar a las 6 a 8 semanas después del alta hospitalaria mostraron un patrón restrictivo leve o moderado compatible con debilidad muscular en el 6% al 20% de los sujetos. Un estudio de cohorte prospectivo de 94 sobrevivientes de SARS informó deterioro persistente de la función pulmonar en alrededor de un tercio de los pacientes al año de seguimiento. El estado de salud de estos supervivientes del SRAS también fue significativamente peor en comparación con la población sana.^{17,18,19} En el seguimiento mediante Tomografía Computarizada De Alta Resolución (TCAR) a los 3, 6 y 84 meses, demostró que 1 número de segmentos pulmonares afectados disminuyó de 10 segmentos por paciente a los 3 meses a 9,6 segmentos a los 6 meses y 6,8 segmentos a los 84 meses. A los 3 meses y la imagen residual mas frecuente aun después de este período era la de vidrio deslustrado.²⁰

Estudios de seguimiento post COVID – 19 han demostrado que los datos clínicos más frecuentes son: tos seca en la semana 1 (50,6%, 49,0% a 52,5%) y semana 2 (50,0%, 48,4% a 51,6%), y disminuyó a 20,1% (17,8% a 22,8%) de los encuestados con síntomas durante más de 6 meses en el mes 7. La falta de aire y las dificultades para respirar con oxígeno normal aumentaron de la semana 1 a la semana 2 y tuvieron una disminución relativa-

mente lenta después del mes 2. La disnea siguió siendo prevalente en el 37,9% de los encuestados (34,8% a 41,0%) con síntomas en el mes 7.²¹

Mark Jones concluyó que "La mayoría de los pacientes con neumonía grave por COVID-19 parecieron recuperarse por completo, aunque para algunos pacientes esto llevó muchos meses".²²

La mayoría de los pacientes con COVID-19 con anomalías en las pruebas cardíacas tienen síntomas típicos de COVID-19 y una minoría presenta síntomas que pueden sugerir una enfermedad cardíaca (como palpitaciones o dolor torácico).²³ Desde el inicio del reconocimiento de la pandemia se observó compromiso cardíaco y con pacientes y sobre todo en pacientes más graves que estaban en unidad de cuidados intensivos.^{24,25,26}

La disfunción ventricular y la insuficiencia cardíaca en pacientes con la COVID-19. en Wuhan fue medida en 23% y mayor en aquellos que no sobrevivieron (52% vs. 21%).^{27,28}

Rajpal et al,²⁹ reportaron que en 4 de 26 atletas de diferentes deportes que se presentaron para ser examinados después de haberse recuperado de la COVID-19, las RM revelaron miocarditis basado en los criterios actualizados de Lake Louise; dos de estos casos nunca habían experimentado ningún síntoma de COVID-19. Además, 46% mostró realce tardío con gadolinio anormal. La lesión miocárdica relacionada con COVID – 19 en atletas competitivos y su participación deportiva sigue sin estar clara.¹⁷

Desde el punto de vista taxonómico los coronavirus pertenecen la familia Coronaviridae en la subfamilia Coronavirinae, donde se dividen en cuatro géneros: los Alfacoronavirus, Betacoronavirus, Gammacoronavirus y Deltacoronavirus, de los anteriores géneros, los patógenos para el ser humano son los dos primeros y el reservorio animal suele ser el murciélago.³⁰⁻³² Los virus MERS-CoV y SARS-CoV causan neumonías atípicas mortales.³³ El virus es similar al SARS-CoV en 89.1% por lo que se dominó SARS-CoV – 2.^{34,35}

COMPLICACIONES CARDÍACAS Y PULMONARES DE LA COVID-19: ANÁLISIS EN PACIENTES QUE SUFRIERON FORMAS MODERADAS O SEVERAS

La estructura del virus SARS-CoV-2 se caracteriza por estar envuelta por una bicapa lipídica derivada de la membrana de la célula huésped. El virus está formado por 4 proteínas estructurales (proteína espiga (S), membrana (M), envoltura (E) y nucleocápside (N) y una Hemaglutinina-Esterasa (HE).³⁶ El RBD (Dominio de Unión al Receptor) de la subunidad S1 es el mediador para unir el virus con los receptores celulares y la subunidad S2 la cual se encarga de la fusión entre la membrana viral y celular.³⁷ El SARS-CoV y el SARS-CoV-2 reconocen el mismo receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) en humanos. La proteína M es la principal responsable de su forma y la más abundante en la estructura del virus. La proteína E es la más pequeña de las 4 proteínas principales, es la de menor cantidad y se responsabiliza de la liberación de las partículas virales de las células huésped.^{38,39}

La proteína (S) de SARS-CoV-2 tiene dos subunidades (S1 y S2). La subunidad S1 es la que interacciona y se enlaza al receptor ACE2 por medio del dominio de unión al receptor (RBD), por otra parte, la subunidad S2 permite la fusión de la membrana del virus con la de la célula huésped. Para que el virus logre la entrada en la célula hospedera, la proteína (S) debe ser cortada por una enzima proteasa (TMPRSS2). La escisión de la proteína (S) ocurre en dos distintas posiciones de la subunidad S2 y esto contribuye a la separación de la unión RBD de la subunidad S1 con el receptor ACE2 y a la posterior fusión de las membranas, facilitándose así, la entrada del virus mediante endocitosis.⁴⁰ Así mismo, la virulencia asociada a la infección por SARS-CoV-2 es debida a su capacidad de activar una respuesta inmune, con una cascada de citoquinas inflamatorias, como uno de los mecanismos para el daño a nivel de órganos. El aumento de los niveles de citocinas (IL-6, IL-10 y TNF- α), la linfopenia (en las células T CD4+ y CD8+) y la expresión disminuida de IFN- γ en las células T CD4+ se asocian con COVID – 19 grave.⁴¹

La COVID-19 es oficialmente una pandemia con manifestaciones clínicas graves, incluida la muerte, y se ha expandido por el mundo entero.

Las pandemias virales emergentes “pueden imponer demandas extraordinarias y sostenidas a la salud pública y los sistemas de salud y a los proveedores de servicios comunitarios esenciales”, esta realidad ha caracterizado al mundo durante este período.⁴²

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad se pueden dividir en:⁴³

- Período de incubación: en general es de casi 1 a 14 días.
- Enfermedad sintomática: La forma asintomática y las presentaciones leves son más comunes en niños, adolescentes y adultos jóvenes, mientras que las formas graves se observan más en los adultos mayores y en personas con comorbilidades como diabetes, Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC), enfermedad cardiovascular o cerebrovascular, e hipertensión.

Los síntomas más frecuentes, pero no presentes en todos los casos son la fiebre y la tos. La presencia de disnea es variable, pero es el síntoma más común entre los pacientes que presentan una infección que pone en peligro la vida y es altamente prevalente en personas con infección avanzada y grave. Ningún síntoma permite discriminar esta enfermedad. Los síntomas menos comunes son rinitis, faringitis, síntomas abdominales (incluso náuseas y diarrea), cefaleas, anosmia y disgeusia.⁴⁴

Las manifestaciones en otros sistemas son dermatológicas, oftalmológicas, neurológicas y cardiovasculares.⁴⁵⁻⁴⁸

En cuanto a los hallazgos de laboratorio son múltiples: la linfopenia es uno de los hallazgos más típicos, pero también se suele hallar leucopenia y leucocitosis. Se describe también aumento de las transaminasas, Proteína C Reactiva, dímero D, ferritina y de las Enzimas Lactato Deshidrogenasa (LDH) y Creatina Quinasa (CPK), además de aumento del tiempo de protrombina (TP) y de la interleuquina (IL)-6, la IL-10 y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α).⁴⁹

En imagenología, la Rx de tórax está alterada en 27,8% que se acompaña de reducción persistente en la capacidad de ejercicio (prueba de marcha de 6 minutos (6MWT) a los 12 meses.¹⁸ La Tomografía Computarizada (TC) de tórax identifica múltiples opacidades de vidrio esmerilado periférico en regiones subpleurales con distribución periférica y afectación de los lóbulos inferiores. Dentro de los hallazgos raros se reporta engrosamiento pleural, derrame pleural y linfadenopatías.^{49,50}

El daño multiorgánico grave aumenta la mortalidad y la posibilidad de reingreso hospitalario 7 y 3,5 veces mayor, respectivamente, que en los controles.^{8,16}

En diciembre de 2020, el Instituto Nacional para la Salud y Excelencia en el Cuidado (NICE) del Reino Unido, publicó una guía sobre las consecuencias a largo plazo de la COVID-19. En esta guía se distingue entre la COVID-19 aguda (los signos y síntomas de la COVID-19 que duran hasta cuatro semanas), COVID-19 sintomática en curso (los signos y síntomas de la COVID-19 que tienen de cuatro a 12 semanas de duración) y síndrome post-COVID-19. La guía NICE define el síndrome post-COVID-19 como el conjunto de signos y síntomas que se desarrollan durante o después de una infección compatible con COVID-19 (para su diagnóstico no es necesaria una historia previa de COVID-19 confirmada mediante PCR), continúan durante más de 12 semanas y no se explican mediante un diagnóstico alternativo. Los síntomas pueden presentarse a menudo superpuestos, y fluctúan y cambian con el tiempo, a veces a modo de brotes, y afectan a cualquier sistema corporal, incluyendo los sistemas cardiovascular, respiratorio, gastrointestinal, neurológico, musculoesquelético, metabólico, renal, dermatológico, otorrinolaringológico y hematológico, además de problemas psiquiátricos, dolor generalizado, fatiga y fiebre persistente.⁵¹

El Centro de Control y Prevención de Enfermedades de Estados Unidos utiliza el término post-COVID-19 conditions para describir cualquier trastorno o alteración de la salud que persista

más de cuatro semanas tras la infección por el SARS-CoV-2 y distingue tres subtipos: a) COVID-19 persistente, que se define como una serie de síntomas que aparecen combinados en diferente proporción, que duran semanas o meses, y pueden afectar también a personas que padecieron COVID-19 leve o que incluso fueron asintomáticos. Los síntomas principales son: fatiga, dificultad para pensar o concentrarse (la llamada 'niebla mental' o brain fog), cefalea, pérdida del gusto o del olfato, mareo en bipedestación, palpitaciones, disnea, tos, dolor muscular o de las articulaciones, ansiedad y/o depresión, fiebre y síntomas que empeoran tras realizar actividades físicas o mentales; b) síntomas consecuencia del daño de múltiples órganos, como el corazón, el pulmón, el riñón, la piel y el sistema nervioso.⁵²

Uno de los estudios más importantes en el campo, realizado por Zhang y cols. es un seguimiento completo de 15 años de los trabajadores de la salud que sobrevivieron a infecciones nosocomiales por SARS en 2003. En 27 pacientes recuperados que se sometieron a Tomografía Computarizada (TC) de tórax de 2003 a 2018, la extensión de la lesión pulmonar disminuyó gradualmente, pero los hallazgos no se resolvieron por completo. La evolución y la curación de la enfermedad pulmonar fueron más prominentes durante el primer año después de la recuperación y se mantuvieron estables después hasta el año 2018. Entre aquellos pacientes cuyo TC post recuperación, no mostró alteraciones en el año 2003, la función pulmonar en 2018 fue mejor que la de 2006. Estos hallazgos indican que, incluso en pacientes con resolución temprana completa de las anomalías de la TC de tórax, la función pulmonar tardó varios años en volver a la normalidad. Además, 15 años después de la infección inicial, el valor del flujo espiratorio forzado del 25% al 75% y el volumen espiratorio forzado en 1 segundo para la capacidad vital forzada (relación FEV1 / FVC) se redujeron significativamente en pacientes con anomalías residuales en la TC de tórax en comparación con aquellos con completa recuperación radiológica. Los autores sugirieron una correlación entre los hallazgos de la TC de tórax y los cambios funcionales pulmonares con implicaciones pronósticas.⁵³

COMPLICACIONES CARDÍACAS Y PULMONARES DE LA COVID-19: ANÁLISIS EN PACIENTES QUE SUFRIERON FORMAS MODERADAS O SEVERAS

Las secuelas de los síntomas neuropsiquiátricos han sido citadas extensamente. Se describe en la etapa posterior a la enfermedad, estado de ánimo depresivo (35 [10 • 5%; IC del 95%: 7 • 5–14 • 1] de 332 pacientes), insomnio (34 [12 • 1%; 8 • 6–16 • 3] de 280), ansiedad (21 [12 • 3%; 7 • 7-17 • 7] de 171), irritabilidad (28 [12 • 8%; 8 • 7-17 • 6] de 218), deterioro de la memoria (44 [18 • 9%; 14 • 1–24 • 2] de 233), fatiga (61 [19 • 3%; 15 • 1–23 • 9] de 316), y en un estudio los recuerdos traumáticos (55 [30 • 4%; 23 • 9–37 • 3] de 181) y trastornos del sueño (14 [100 • 0%; 88 • 0–100 • 0] de 14) se informaron con frecuencia.⁵⁴

La pandemia podría afectar negativamente a otros precipitantes conocidos de suicidio. Por ejemplo, la violencia doméstica y el consumo de alcohol pueden aumentar durante la cuarentena. El aislamiento social, el atrapamiento y la soledad contribuyen al riesgo de suicidio y es probable que aumenten durante la pandemia, en particular para los individuos afligidos.⁵⁵

La prevención con drogas como la ivermectina ha sido utilizada en prevención de la enfermedad;⁵⁶ sin embargo, su utilidad en los síntomas de COVID prolongado no se conoce.

Esta investigación se propuso como objetivo analizar la presencia y severidad de complicaciones pulmonares y cardiovasculares asociadas al COVID-19 en una población de pacientes hospitalizados en el Hospital General del Oeste “Dr. José Gregorio Hernández”.

Métodos

Se diseñó una investigación de casos, descriptiva, longitudinal. La población estuvo constituida por la totalidad de los pacientes hospitalizados en el Hospital General del Oeste “Dr. José Gregorio Hernández” por COVID - 19 moderado o severo según los criterios de la OMS, mayores de 18 años y de cualquier sexo. La muestra fue no probabilística, de selección intencional de pacientes que se encuentren entre los 6 y 10 meses de su egreso de hospitalización por COVID - 19.

El criterio de exclusión aplicado fue la presencia de alguna enfermedad infecciosa de cualquier tipo en el momento de la evolución.

Una vez firmado el consentimiento informado, se procedió a realizar la historia clínica, se solicitaron los estudios previos relacionados con enfermedad pulmonar o respiratoria y se realizó electrocardiograma, ecocardiograma, radiología de tórax, tomografía de tórax y espirometría. Los datos fueron recogidos según la hoja de recolección de datos.

Se aplicó estadística descriptiva a través de medidas de tendencia central y proporciones según la naturaleza de la variable. Se realizarán comparaciones basadas en la presencia o ausencia de complicaciones y el empeoramiento de la enfermedad de base en aquellos pacientes que tuvieron compromiso previo al COVID – 19.

Resultados

Tomando como referencia a 327 pacientes del Hospital General del Oeste, se logró establecer comunicación solo con 41 de ellos.

La edad promedio fue $48 \pm DE 2,378$, la moda 75 años, la edad mínima de 31 y la mayor de 90 años. Al distribuirlo por rangos, se encontraron frecuencias bastante similares entre los 51 y 80 años. El rango de las edades entre 51 y 60 fue el de mayor frecuencia con 26,83%, y los rangos ente 61 a 70 y 71 a 80 tuvieron respectivamente 21,95%. En cuanto al género se encontró un leve predominio del sexo femenino.

En la estratificación social según el Graffar Modificado por Méndez Castellano el 80,49% era Graffar IV y el 19,51% III.

La mayor proporción de la población provenía del Distrito Capital en 90,24%. El 53,66% estaba casado y el 34,15% soltero.

La ocupación más frecuente fue obrero con un 68%. En el grado de instrucción predominó la secundaria con 43,90%, universitaria con 31,70%.

En cuanto a los hábitos patológicos 34% tenía hábitos tabáquicos, 5% alcohólicos, y el 70% afirmar tener una dieta completa con niveles adecuados de proteínas, carbohidratos y lípidos.

Mientras estaban hospitalizados, se les realizó PCR-RT-COVID-19, al 100% de los, y en todos ellos el resultado fue positivo; el 80% no recibía tratamiento o control alguno para la condición post COVID.

Los que recibían algún tratamiento relacionado con el post COVID fueron 8 pacientes; entre ellos la prescripción más frecuente era el salbutamol solo o combinado que alcanzó una frecuencia de 75% y fue la droga más prescrita. También se indicó aspirina en 25%.

En cuanto a las patologías previas, los pacientes refirieron como más frecuentes Hipertensión Arterial 60,97%, Diabetes Mellitus tipo 1 14,63%, y 7,30% Diabetes Mellitus tipo 2 y Obesidad respectivamente, el resto se describe en la tabla 1. Para el momento de la evaluación todos estaban compensados y no hubo alteraciones en los paraclí-

Tabla 1. Frecuencia de las Patologías Previas Referidas.		
Patologías Previas	Frecuencia (n)	%
Hipertensión arterial	25	60,97%
Diabetes mellitus tipo 1	6	14,63%
Diabetes mellitus tipo 2	3	7,30%
Cáncer	0	0%
Asma	1	2,40%
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	0	0%
Dislipidemia	2	4,80%
Obesidad	3	7,30%
Lupus eritematoso sistémico	1	2,40%
Epilepsia	1	2,40%

nicos básicos prescritos. Tabla 1.

El 92,68% de los pacientes había sufrido COVID-19. 6 meses antes. Para el momento de la evaluación el 46,34% de los pacientes que fueron estudiados había recibido vacunas para la COVID – 19. El 78% habían recibido Vero Cell, y 21,05%

Sputnik V; de ellos el 68,43% habían recibido dos dosis.

Entre los hallazgos obtenidos del examen físico relevantes, el 21,95% de la población se auscultaron crepitantes de predominio en las bases pulmonares y debe señalarse que en estos pacientes no se encontró criterios de enfermedad infecciosa activa pulmonar o de otro órgano o sistema.

El examen cardiovascular se encontró patológico en 24,30% con hallazgos que estaban ausentes en el momento de la hospitalización por COVID-19; estos fueron ápex desplazado y soplo en los focos mitral y aórtico 2/4. En la revisión de la historia de hospitalización no se registraron pacientes con estos hallazgos.

En el examen neurológico el 15% presentó alteraciones dadas por alteración de la memoria reciente, déficit de concentración y trastorno del sueño.

En el 92,68% se realizó la Proteína C Reactiva. Esta fue anormal en el 92,69%. Se usaron varios métodos para su medición, el 36,84% la realizó cualitativa, y en el resto cuantitativa. En estos últimos el promedio 5.16 mg/dl ± 3,23 DE, con una moda de 0,9 y valores de laboratorios de referencia de 0,00-0,65

En el 19% de los pacientes se encontraron alteraciones electrocardiográficas nuevas: Bloqueo de Rama Derecha e Izquierda, y Zona Eléctrica Inactivable en cara septal e inferior.

Para evaluar la persistencia de los síntomas presentes en el momento del COVID-19, según su presencia en el momento de la evaluación, los más frecuentes fueron: disnea 98%, tos en 85,36% y fiebre 73%. Los síntomas aun presentes en los pacientes encontramos la disnea en el 68%, tos en el 63,41%, y dolor en miembros inferiores el 29%. Tabla 2

En el 68,9% se realizó estudio radiológico de tórax durante la hospitalización. La evaluación de estos estudios según la escala de la severidad, fue: 80,49%, moderados, 14,63% leve y 4,88% severo.

COMPLICACIONES CARDÍACAS Y PULMONARES DE LA COVID-19: ANÁLISIS EN PACIENTES QUE SUFRIERON FORMAS MODERADAS O SEVERAS

Tabla 2. Frecuencia de la Sintomatología durante y Post la COVID-19

Síntomas	Durante el COVID - 19		Post COVID - 19	
	Frecuencia (n)	%	Frecuencia (n)	%
Fiebre	30	73,00%	0	0,00%
Anosmia	13	31,70%	2	4,87%
Tos	35	85,36%	26	63,41%
Disnea	40	98%	28	68%
Hiporexia	16	39,00%	0	0,00%
Mialgia	12	29%	0	0%
Artralgia	6	14,63%	4	9,75%
Astenia	6	14,63%	1	2,40%
Piel	0	0%	0	0%
Odinofagia	0	0%	0	0%
Dolor en miembros inferiores	0	0,00%	12	29,00%
Cefalea	11	27%	8	20%
Mareos	2	5%	2	5%
Alteración de memoria	0	0%	7	17%
Dificultad para la concentración	0	0%	9	22%
Convulsiones	0	0,00%	0	0,00%
Focalización neurológica	0	0%	0	0%
Alteración del patrón de sueño	0	0%	8	20%
Dolor pleurítico	8	20%	5	12%
Diarrea	2	4,87%	0	0,00%
Expectoración	2	4,87%	0	0,00%
Edema	2	4,87%	6	14,63%

Adicionalmente se encontró cardiomegalia en el 9,75%. No hubo datos compatibles con EPOC ni derrame pleural.

En la evaluación radiológica posterior a los 6 meses de la patología, en la escala de severidad, persistían criterios leves en el 67,86% y moderados en el 17,86%; la cardiomegalia se encontró en 21,42%, signos de EPOC en 14,28 y derrame pleural en 10,71%. Los pacientes que tenían cardiomegalia en la hospitalización por COVID-19 mantuvieron el hallazgo y se sumaron 2 pacientes con este hallazgo de novo. De esta forma se identificó que en el control de los 6 meses se encontró que 81,48% de ellos mantenían lesiones pulmonares. La cardiome-

galia se observó en 9,76% de los pacientes al ingreso hospitalario y el control posterior a los 6 meses aumentado su frecuencia en 22,22%. Tabla 3.

Durante el COVID-19 se le realizó tomografía al 78%. En ellos se encontró patrón de vidrio deslustrado en el 100%, condensación en el 75% y cardiomegalia en el 22%. A los 6 meses se les repitió solamente al 68,29%; en ellos, mantenían patrón en vidrio deslustrado el 36% de predominio basal, condensación 29% de predominio basal, cardiomegalia con igual frecuencia y compatible con fibrosis el 20%.

Entre los pacientes que tenían tomografía con hallazgos anormales asociados con COVID en la fase aguda, en el control de los 6 meses se encontró que 62,96% de ellos mantenían lesiones pulmonares compatibles con COVID-19 y el 37,03% no. La cardiomegalia se observó en 22% de los pacientes en la hospitalización y en control realizado 6 meses posteriores aumentó la frecuencia a 29%.

La espirometría fue anormal en el 75,60% de los pacientes a los 6 meses. Se encontró un patrón restrictivo en 51,61%, y obstructivo en el 9,68%; fueron normales en el 38,71%. Tabla 5

Al 63,41% de los sujetos se realizó ecocardiograma transtorácico. El promedio de la fracción de eyección fue $56,84\% \pm DE 13,85$, con una mínima en 30 y máxima en 70%. Los hallazgos más frecuentes fueron hipertrofia ventricular izquierda en el 27%, hipocinesia global, disfunción sistólica y diastólica reversible en el 23% e Hipertensión Pulmonar en el 15% Tabla 5. El promedio fue de 1,15 hallazgos por paciente con alteración del ecocardiograma. No se contó con ecocardiograma de referencia pre COVID-19. Tabla 7

En cuanto a la PCR se encontró normal solamente en 6 pacientes. El promedio fue de $4,16 \text{ mg/LDE} \pm 3,31$. Se encontró, además, que en los pacientes con las alteraciones ecocardiografías, este marcador estaba elevado en el 50% de la dilatación ventricular, 48% de hipocinesia global, 70% de difusión diastólica y 80% de la hipertensión pulmonar, 50,6% de la hipertrofia ventricular izquierda. En la

Tabla 3. Clasificación de Severidad y Tipo de Hallazgos según la Radiología de Tórax durante la COVID-19.

Escala de Severidad	Durante COVID - 19		Post COVID - 19	
	Frecuencia (n)	%	Frecuencia (n)	%
Leve 1 – 2	6	14,63%	19	67,86%
Moderada 3 – 6	33	80,49%	5	17,86%
Severa >6	2	4,88%	4	14,29%
Total	41	100,00%	28	100,00%
Hallazgos Radiológicos				
Derrame Pleural	0	0,00%	3	10,71%
Neumotórax	0	0,00%	0	0,00%
Tumor	0	0,00%	0	0,00%
Edema Pulmonar	0	0,00%	0	0,00%
Cardiomegalia	4	9,75%	6	21,42%
Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica	0	0,00%	4	14,28%

Tabla 4. Frecuencia de los Hallazgos según la Tomografía de Tórax durante y después de la COVID-19

Hallazgo	Durante COVID-19		Posterior a COVID-19	
	Frecuencia (n)	%	Frecuencia (n)	%
Vidrio Esmerilado	32	100,00%	10	36
Condensación	24	75,00%	8	29
Halo Invertido	1	3,00%	3	11
Derrame Pleural	0	0,00%	3	11
Tumor	0	0,00%	0	0
Edema Pulmonar	0	0,00%	0	0
Cardiomegalia	7	22,00%	8	29

Tabla 5. Valores espirométricos

Parámetro	Promedio	Desviación estándar
Capacidad Vital Forzada (L/seg)	79,46	15,47
FEV1	71,99	18,62
FEF	52,4	20,61
FEC/VC	88,9	10,27
Flujo Inspiratorio Máximo	98,46	72,53
Flujo Inspiratorio Medio	25,63	22,76
Post broncodilatador		
Capacidad Vital Forzada	82,13	17,53
FV13	74,83	19,17
FEF4	54,26	21,14
FEC/VC5	92,35	9,43
Flujo Inspiratorio Máximo	94,44	20,48
Flujo Inspiratorio Medio	68,75	19,31

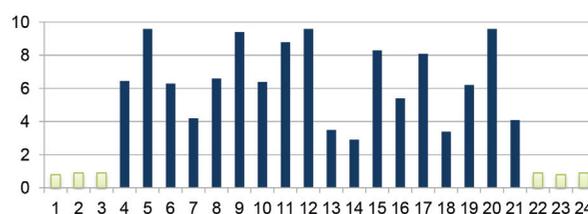
Tabla 6. Frecuencia de la Espirometría después de la COVID-19

Espirometría	Frecuencia (N)	%
Normal	12	38,71%
Obstructivo	3	9,68%
Restritivo	16	51,61%
Total	31	100,00%

Tabla 7.

Hallazgos	Frecuencia (n)	%
Hipocinesia global	6	23
Disfunción sistólica y diastólica	6	23
Dilatación ventricular	3	11,53
Dilatación auricular	1	3,8
Hipertrofia ventricular izquierda	7	27
Hipertensión pulmonar	4	15
Trombos intracavitarios	0	0
Derrame pericárdico	0	0
Fracción de eyección deprimida	3	11,53

Gráfico 1. Valores de PCR (mg/dL)



enfermedad pulmonar estaba elevada en el 86% con enfermedad restrictiva y en 45% en la obstructiva. En el grupo con dolor en miembros inferiores estaba elevada en el 56% . Gráfico 1

Discusión

De 327 pacientes atendidos en una investigación previa de nuestro hospital.⁵⁷ El cumplimiento del seguimiento a los 6 meses, solo se logró en los 41 pacientes analizados.

Las posibles causas fueron: la escasa motivación de los pacientes por conocer su estado de salud post COVID-19, quizá por desconocimiento de síntomas o secuelas de la enfermedad, en los pacientes que tuvieron la enfermedad moderada o grave.

COMPLICACIONES CARDÍACAS Y PULMONARES DE LA COVID-19: ANÁLISIS EN PACIENTES QUE SUFRIERON FORMAS MODERADAS O SEVERAS

Otras razones para no asistir a su seguimiento pueden relacionarse con la situación socioeconómica actual (necesidad de trabajar y/o falta de disponibilidad de medios económicos para asistir), la crisis de movilidad, el miedo a la reinfección, el rechazo a regresar al hospital luego de la experiencia vivida.

El grupo de estudio estuvo constituido principalmente por mujeres casadas, con una edad promedio de 48 años, procedentes de la localidad y con grado de instrucción secundaria.⁵⁸⁻⁵⁹ La ocupación predominante fue en la clasificación de obreros y portadores de una Graffar IV. Sin embargo, el predominio de personas que tienen nivel de educación secundaria no es despreciable y debería ser una vía adecuada de comprensión de la educación sobre la COVID - 19 para minimizar su impacto.⁶⁰ ENCOVI señala que en general, a pesar de tener síntomas de cualquier tipo, el 46% de la población evaluada, no acude a consultas médicas, debido a que decidió automedicarse en un 28% o no tenía dinero para la consulta en un 10%, o no lo consideró necesario.

Entre las enfermedades de base y los factores de riesgo importantes para COVID-19, encontramos que la Hipertensión arterial y la diabetes mellitus encabezan la lista. Estas son las enfermedades crónicas no transmisibles más frecuentes de nuestro país y son similares a los hallazgos de Sánchez et al., en su experiencia de 1 año de atención de agudos durante la pandemia.⁶¹ No encontramos estudios similares en Latinoamérica para comparar las poblaciones. El resto de patologías también coinciden con nuestra frecuencia, lo que revela una muestra epidemiológica del país parecida a la realidad.^{61,62}

En cuanto al tabaquismo se encontró en 65,85. A pesar de que es lógico pensar que el tabaquismo sea un factor que favorezca la severidad y complicaciones de la COVID-19, la relación no está bien establecida. Dennis y cols., señaló solo 3% de tabaquismo acentuado en la evaluación de una serie de COVID prolongado.⁶³ En estudio de Mandal y colaboradores, el 60,9% no fumaba, el resto lo hacía y corresponde a una proporción considerable.⁶⁴ En el estudio de Pérez y cols., de la

población mexicana para entender los factores de severidad, encontró que el tabaquismo tenía una frecuencia del 8%.⁶⁵ La diversidad de datos no es contundente en cuanto a su condición de factor de riesgo de severidad y ha sido poco estudiado para COVID prolongado.

El 46% de los pacientes estaba vacunado, lo cual se debe a la poca disponibilidad que existió en el país en las primeras etapas de vacunación, que coincidieron con la recolección de la muestra.

La atención ofrecida durante la COVID-19 en el hospital, estuvo regida de acuerdo a pautas internacionales y las diferencias se resolvían en forma individual en cuanto al ajuste de dosis, condiciones de alergia o evolución, y se rigió por los estándares internacionales. No se logró cumplir Remdesivir por dificultades en su adquisición y falta de disponibilidad en la farmacia hospitalaria. Se administró Ivermectina en 39 pacientes. La relación del uso de Ivermectina con del desarrollo de COVID prolongado se desconoce y no se puede concluir en esta investigación. En los datos obtenidos en solo 2 se dejó de usar y el 100% de los investigados tenía síntomas.

Los 3 síntomas persistentes más frecuentes a los 6 meses fueron disnea y dolor en miembros inferiores.

Los síntomas propios de enfermedad febril aguda que fueron citados prácticamente desaparecieron en el control posterior, (hiporexia y mialgias), también, el dolor pleurítico. La cefalea y las artralgias disminuyeron su frecuencia, pero persistieron. Le serie de Dennis y cols, cita la cefalea hasta en 83% de pacientes con un promedio de 150 días post COVID.⁶³

La astenia pasó de 14% al inicio a 2,4% a los 6 meses. La frecuencia de este síntoma fue diferente para varios autores en el post COVID: Dennis y cols. 98%,⁶³ Mandal y cols,⁶⁴ lo clasificó según la atención aguda prestada en cuanto a la administración de oxígeno en la fase aguda, y de esa forma la astenia estuvo presente en el 32.2%. Los que recibieron oxígeno solamente, 36.7% con CIPAP y

46.2% con ventilación invasiva. Por su parte Croock y colaboradores,⁷ cita 11,9% a las 5 semanas, pero entre 92 y 93% a 79 días del egreso. Dennis⁶³ concluye en su estudio que a mayor compromiso multiorgánico, la persistencia de los síntomas es mayor aun en personas de bajo riesgo.

Los síntomas respiratorios son las secuelas más importantes en frecuencia en todas las series. Dennis y cols. encontraron persistencia de la disnea en 87%.⁶³ Por su parte Crook y cols. señalaron que la tos persistía según la atención aguda en 54.8% en los que recibieron oxígeno solamente, 63.3% con CIPAP y 57.7% con ventilación invasiva.⁷ Nuestra frecuencia fue de 63%. En este estudio los síntomas más frecuentes en los pacientes que han padecido la COVID - 19, ha sido similar que otros estudios donde los síntomas como disnea son más frecuentes, seguidos de otros con alta frecuencia como tos.

La evolución clínica reveló entre los hallazgos la persistencia de anomalías auscultatorias pulmonares, cambios importantes en el examen cardiovascular de algunos pacientes, así como del estatus neurológico. Estos síntomas señalan la presencia de daño orgánico que se corrobora luego en los estudios de imágenes y funcionales en el área respiratoria y/o cardiovascular en esta investigación. En el caso de pulmón con las imágenes y la espirometría. En cuanto al corazón al analizar el ecocardiograma y electrocardiograma.

Desde las primeras series publicadas, en julio del 2020, la disnea es el síntoma más frecuente, superando el 40%; siguen en frecuencia la tos y dolor torácico.⁶⁶ La experiencia de Mandal y cols, señala que en una serie que tenía más de 300 pacientes, solo el 15% tenía radiología normal en el post COVID, 56% con hallazgos típicos de COVID - 19 y el resto, indeterminados. La limitación de ese estudio fue que solo eran 56 días post egreso.⁶⁴ Esto se ha confirmado en otros estudios más recientes y con cohortes de mayor tiempo de seguimiento. La disnea es más frecuente en aquellos que presentaron insuficiencia respiratoria muy grave, pero también se encuentra presente hasta en el 15% de otros con enfermedad leve o moderada.⁶⁶⁻⁶⁸

Otros estudios han documentado los cambios anormales persistentes en radiología y tomografía pulmonar. Lo más documentado se relaciona con la instalación de una enfermedad intersticial pulmonar, que sucede sobre todo en aquellos pacientes con factores de riesgo relacionados con la edad avanzada y severidad de la condición aguda. Es importante recordar que la infección por otros coronavirus ha resultado en compromiso pulmonar severo. Entre lo conocido tenemos que la infección por SARS-CoV-1 o MERS aproximadamente el 30% tenían alteraciones radiológicas persistentes compatibles con enfermedad pulmonar intersticial por lo que su hallazgo en SARS CoV-2 no debería ser diferente. En algunas series COVID-19 se ha encontrado a las 4 semanas del alta, persistencia de alteraciones intersticiales en el 35% y otras publicaciones muestran estos hallazgos documentados por TC de tórax en un 35% en por lo menos 3 meses después de la enfermedad. En otros con seguimiento a 100 días, se encuentran estas alteraciones hasta en un 40% de aquellos que sufrieron formas de la enfermedad grave y/o crítica, con imágenes en vidrio deslustrado, fibrosis y afección de vía aérea periférica. El estudio de Huan y cols. a 6 meses de la enfermedad también señaló cambios radiológicos y funcionales importantes sobre todo en aquellos pacientes que tuvieron formas más severas. Las alteraciones fueron mucho menos frecuentes (13%), en pacientes con enfermedad moderada.⁶⁹⁻⁷¹

Hay estudios que señalan alteración de la difusión pulmonar de monóxido de carbono, capacidad pulmonar total, volumen forzado del 1er segundo, capacidad vital forzada y alteraciones de las pequeñas vías aéreas al egreso de la hospitalización, que se traducen en enfermedad pulmonar restrictiva.⁷ Esta investigación señala que en varios pacientes estas alteraciones se mantienen con una conclusión de enfermedad restrictiva en 51,61% de ellos, lo que lleva a que estos pacientes tengan alteración de los parámetros citados. Denis reportó daño pulmonar persistente en 33% de sus estudiados.⁶³

Otro estudio de pacientes ingresados en UCI, demostró que, en su evaluación a los 3 meses del egreso, el 55% tenía alteraciones en la función

COMPLICACIONES CARDÍACAS Y PULMONARES DE LA COVID-19: ANÁLISIS EN PACIENTES QUE SUFRIERON FORMAS MODERADAS O SEVERAS

pulmonar, expresadas como patrón ventilatorio restrictivo o una limitación de la difusión y este hallazgo es encontrado por varios autores.⁷²⁻⁷⁴ Es importante que la alteración aislada de capacidad de difusión, corregida para el volumen alveolar, se puede relacionar con afección vascular, pero se debe descartar el inicio de fibrosis pulmonar

La progresión a fibrosis pulmonar ha sido descrita a los 6 meses en 33%, pero el tiempo transcurrido en pandemia hasta ahora, es aún corto para precisar la frecuencia de aparición y la relación entre la complicación y los diversos tratamientos disponibles.⁷⁵

Por otro lado, la hipertensión arterial pulmonar también fue documentada y la encontramos en 15% sin historia de enfermedad previa que lo explique. Se ha sugerido que esta puede ser una secuela de la COVID – 19. El caso discutido por Walli y cols., señala un paciente sin comorbilidades con una PCR de 12 que desarrolla esta complicación y se publica por los escasos datos en literatura.⁷⁶ Dentro de su análisis quedan más preguntas que respuestas señalando que debe dilucidarse si la hipertensión pulmonar es un factor de riesgo para severidad de la COVID-19 o la enfermedad puede complicarse a largo plazo con esta condición Wild y cols., están siguiendo pacientes con COVID prolongado a los 12 meses del egreso, e identificarán, a través de estudios dirigidos la presencia de enfermedad intersticial, además de definir la genética, epigenética, condición clínica y para-clínica, que incluyen la resonancia Magnética con difusión del gas Xenon para evaluar directamente la disfunción de la unidad de ventilación/perfusión.⁷⁶

Los síntomas cardiovasculares más frecuentes en la COVID prolongada son el dolor torácico, palpitations con taquicardia y diaforesis. Esta última no fue referida por nuestros pacientes. En los electrocardiogramas realizados a los pacientes, se encontró bloqueo de rama derecha e izquierda en 19%. No se contó con el ECG pre enfermedad en la mayoría de los pacientes porque en nuestra área COVID no se contaba siempre con electrocardiógrafo, solo 7 lo tenían y eran normales, para poder estimar cuantas alteraciones eran nuevas.⁷⁷ En el

ecocardiograma el 23% tenía hipoquinesia global con en igual frecuencia para la disfunción diastólica, 11,5% de dilatación ventricular izquierda y 11% de fracción de eyección deprimida. La hipertrofia ventricular como era de esperarse por la presencia de Hipertensión arterial como enfermedad de base de los pacientes estudiados, fue la más frecuente.

La razón más probable de esta aparición es la condición post miocarditis asociada al SARS – CoV 2. Dennis et al, señala en su seguimiento que el daño cardíaco estuvo presente en 32% y la miocarditis con una frecuencia del total de pacientes en 11%; la disfunción diastólica en 23%.⁶³ El dolor torácico asociado posiblemente a miocarditis se describe en 21% pacientes con miocarditis documentada a los 60 días. Es frecuente la descripción del llamado Síndrome POTS (Síndrome Hipotensión Ortostática - Taquicardia) que fue encontrada en el trabajo previo del hospital, más la taquicardia o palpitations no a los 6 meses de la condición aguda.⁷

Hay que tomar en cuenta también la hipoxia crónica de la enfermedad que puede producir aumento de la presión arterial pulmonar y aumento del trabajo ventricular, que podría llevar a otros daños.⁷

Los estudios de Resonancia magnética cardíaca en pacientes con COVID prolongado, señalan un 58% de alteraciones relacionadas con la medición denominada como aumento de la imagen tardía del gadolinio (Late Gadolinium Enhancement) y se interpreta como una condición no isquémica similar a la miocarditis “miocarditis like”. Es importante señalar que los hallazgos clásicos de miocarditis en resonancia magnética deben ser aplicados en estudios futuros para la mejor comprensión de la situación clínica. No se justifica el uso sistemático de este estudio.⁷⁷

Entre lo más conocido de las consecuencias cardiovasculares en el periodo post COVID están según Dixit y cols, la miocarditis, el Síndrome de Taquicardia Postural (POTS), las arritmias (especialmente en los tratados con hidroxicloroquina y Azitromicina), pericarditis y la enfermedad de las arterias coronarias desenmascarada (basados en la

elevación de la troponina entre el 20–30% y el hallazgo de que la elevación de la troponina es más frecuente en el score de calcio en las arterias coronarias mayor a 400 ng/L).⁷⁷ Esto apenas es una descripción de los datos disponibles y que exigen la investigación en profundidad de las complicaciones cardiovasculares, que como se observa en esta investigación podrían explicar los hallazgos.

No es frecuente encontrar en la literatura del post COVID la descripción de una insuficiencia cardíaca asociada a dilatación cardíaca; no obstante, la presencia de miocarditis, estado protrombótico, probables factores de riesgo cardiovasculares previos que culminen en un evento isquémico, inclusive asintomático o silente, pueden ser la causa de estos hallazgos por la culminación de una condición tipo cardiopatía isquémica o hipertensiva isquémica en concordancia con nuestros hallazgos.

El dolor en miembros inferiores, tan frecuente y documentado en esta investigación en 29% de la evolución a los 6 meses, puede relacionarse con la proposición en la literatura de la expresión de una condición neuropática. El compromiso olfatorio, el síndrome “Foggy mind” (mente nublada) y la encefalitis, han sido descritas en la enfermedad que se entiende por el compromiso con el Sistema Nervioso Central (SNC).

Los factores de riesgo para dolor neuropático en COVID-19 han sido descritos por Kemp y cols. y corresponden a mayor tiempo y complicaciones en las unidades de cuidados intensivos (poca atención a los síntomas dolorosos, inmovilidad prolongada, bloqueo neuromuscular, prono continuo o frecuente, riesgo de sepsis y de procedimientos dolorosos), fisioterapia (sobreestimada para la capacidad del paciente, astenia severa, multimorbilidad entre las más frecuentes), factores de riesgo para dolor agudo, relacionado con COVID (comorbilidad y edad avanzada), condición mental o afectiva (riesgo de enfermedad post traumática, aislamiento y condición psico-social de la pandemia) y el insulto neurológico (respuesta neuroinmune a la infección, secuela neurológica dolorosa tipo post ECV, riesgo de neurotropismo viral).⁷⁸

En cuanto a la neurobiología del dolor se describe que el interferón tipo 1 puede relacionarse con la cefalea y el dolor en general presentado en la enfermedad por algunos pacientes. Otra vía propuesta para la aparición de dolor es la regulación de IDO 1 y el aumento de la producción kinoureína, la cual en modelos experimentales induce dolor. El gene de la ACE 2 también ha sido propuesto debido a su amplia distribución en el sistema musculoesquelético y su potencial relación con las mialgias en la fase aguda que facilita la entrada del virus y el inicio de la inflamación local. Por otro lado, la IL6 se comporta como un mediador nociceptivo.⁷⁸

La hiperinflamación sistémica en la COVID-19 grave tiene el potencial de contribuir a la sensibilización de los nociceptores. Esto apenas es una aproximación que puede ser el inicio de la comprensión del dolor crónico post COVID -19.⁷⁹

Townsend y cols. evaluaron pacientes a 6 semanas de la condición aguda de COVID-19, y encontraron elevación del Dímero D en 25%, predominantemente en aquellos que requirieron hospitalización.⁷⁹ La Proteína C Reactiva y la IL6 respectivamente estuvieron elevadas en 11% y 6,7%, sin evidencia de alteraciones de otros parámetros de alteración de la coagulación. Es importante que esta investigación encontró alteración parenquimatosa pulmonar persistente sin evidencia de tromboembolismo pulmonar.⁸⁰

La relación entre la proteína C reactiva elevada y las alteraciones cardíacas o pulmonares encontradas en nuestra investigación señalaron que en la mayoría de los pacientes con hallazgos anormales estaba elevada. En la TC de tórax anormal el 91% la tenía elevada y en cuanto a la espirometría, en aquellos con el hallazgo de restricción pulmonar se asoció a 87%.

hipoquinesia global, 70% de disfunción diastólica, 80% de la hipertensión pulmonar, 50,6% de la hipertrofia ventricular izquierda.

El 54% de los pacientes tuvo alteraciones tanto cardiovasculares como respiratorias y de ellos el

COMPLICACIONES CARDÍACAS Y PULMONARES DE LA COVID-19: ANÁLISIS EN PACIENTES QUE SUFRIERON FORMAS MODERADAS O SEVERAS

69% tuvo PCR elevada. Este dato puede señalar que la condición inflamatoria aun en el post COVID sigue siendo sistémica.

El dolor en miembros inferiores, que como ya dijimos no fue descrito en la enfermedad aguda, se acompañó de PCR elevada en 56%, y de la misma forma podría señalar la posibilidad de persistencia de inflamación relacionada con los nervios propiamente dichos.

Como es tendencia actual en la medicina, le posibilidad de describir fenotipos clínicos en la infección por COVID -19 sería muy útil. Fue descrito que estos pacientes deberían recibir tratamiento dirigido a evitar las complicaciones cardiacas basadas en evitar la instalación de por ejemplo enfermedad coronaria. Las características del fenotipo cardiovascular como se ha llamado, requieren entender la fisiopatología incluyendo la respuesta inmune, para identificar los mecanismos de daño miocárdico, sus marcadores más específicos, la forma ideal de diagnóstico temprano, así como el tratamiento y seguimiento para evitar la instalación de complicaciones y se relaciona con la medicina de precisión.

En la revisión de Manoharan y cols, se identificaron datos que hacen importantes: la selección identificó solamente 39 estudios de calidad sobre COVID prolongado, de los cuales 32 son de seguimiento, 6 transversales y 1 caso control, ninguno en países del tercer mundo, 78% sobre pacientes hospitalizados, de apenas tenían tiempo de seguimiento promedio 221,7 días \pm DE 10,9, de los síntomas más frecuentemente identificados están astenia 31% (95%CI 24% - 39%), falta de concentración 26% (95%CI 21% - 32%), disnea 25% (95%CI 18% - 34%), el 37% (95% CI 18% - 60%) refirió alteración de la calidad de vida y 26% (10/39) de los estudiados evidenció disminución de la función pulmonar. Es por ello que concluye que el síndrome post COVID o COVID prolongado, es un problema de salud pública que requiere su descripción detallada para poder tener un abordaje de salud pública que será necesario a la frecuencia en que lo encontraremos a mediano plazo. Es una necesidad urgente tener una evidencia de identificación con

investigación robusta, estandarizada de estudios controlados sobre etiología, factores de riesgo y biomarcadores para caracterizar COVID largo en diferentes en riesgo poblaciones y entornos.⁸¹

Si bien es cierto que esta investigación tiene limitaciones, sus hallazgos y la necesidad de optimizar la identificación de síntomas y fisiopatología de la aparición del síndrome post COVID-19, es una necesidad.

La muestra que tuvo esta investigación fue no probabilística lo que no permite extender los resultados a la población general. Sin embargo, posee hallazgos que deberían poderse seguir de forma prospectiva e inclusive ampliar para tener la información del comportamiento definitivo de la enfermedad a mediano y largo plazo.

En base a los hallazgos de esta investigación, concluimos:

1. Los síntomas persistentes más frecuente en esta patología fueron disnea, tos, seguido de dolor en los Miembros Inferiores.
2. El examen físico fue eficiente para lograr identificar complicaciones asociadas a la enfermedad.
3. La Proteína C Reactiva se mantuvo elevada en el 92,69% de los pacientes y la mayoría de ellos tenía evidencia de enfermedad pulmonar o cardíaca residual.
4. La radiología de tórax, tomografía, la espirometría y el ecocardiograma fueron útiles en la identificación de lesiones residuales por COVID-19.
5. Existieron limitaciones importantes en la dotación e infraestructura hospitalaria relacionados con la atención de los pacientes tanto en la etapa aguda como en el control a 6 meses.

Referencias

1. Dhama K, Patel S, Pathak M, Yatoo M, Tiwari R, Malik Y, et al. Una actualización sobre el SARS-CoV-2 / COVID-19 con especial referencia a su patología clínica, patogénesis, inmunopatología y estrategias de mitigación. *Travel Med Infect.* [Online].; 2020 [cited 2021 Junio 12]; 37(101755). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7260597/>.
2. Rodríguez A, Bonilla K, Tiwari R, Sah R, Rabaan A, Dhama K. COVID-19, una infección emergente por coronavirus: escenario actual y desarrollos recientes: una descripción general. *Journal of Pure and Applied Microbiology.* [Online].; 2020 [cited 2021

- Junio 12]; 14(1):6150. Available from: https://www.researchgate.net/publication/339848627_COVID-19_an_Emerging_Coronavirus_Infection_Current_Scenario_and_Recent_Developments_-_An_Overview.
3. RTVE. Mapa del coronavirus en el mundo: casos, muertes y los últimos datos de su evolución. Corporación de Radio y Televisión Española (RTVE). [Online].; 2021 [cited 2021 Junio 12. Available from: <https://www.rtve.es/noticias/20210928/mapa-mundial-del-coronavirus/1998143.shtml>.
 4. Patria COVID-19. [Online].; 2021 [cited 2021 junio 12. Available from: <https://covid19.patria.org.ve/estadisticas-venezuela/>.
 5. The Lancet. Redefining vulnerability in the era of COVID-19. *Lancet*. 2020 Apr 4;395(10230):1089. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30757-1. PMID: 32247378; PMCID: PMC7270489.
 6. Lima-Martínez M, Carrera-Boada C, Madera-Silva M, Marín W, Contreras M. COVID-19 y diabetes mellitus: una relación bidireccional [COVID-19 and diabetes: A bidirectional relationship]. *Clin Investig Arterioscler*. [Online].; 2021 [cited 2021 Junio 13]; 33(3):151-157. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7598432/>.
 7. Crook H, Raza S, Nowell J, Young M, Edison P. Mecanismos de COVID prolongados, factores de riesgo y manejo [Long covid-mechanisms, risk factors, and management]. *BMJ*. [Online].; 2021 [cited 2021 julio 22]; 374:n1648. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34312178/>.
 8. Ayoubkhani D, Khunti K, Nafilyan V, Maddox T, Humberstone B, Diamond S, et al. Epidemiología del síndrome poscovid tras hospitalización por coronavirus: estudio de cohorte retrospectivo [Epidemiology of post-COVID syndrome following hospitalisation with coronavirus: a retrospective cohort study]. [Online].; 2021 [cited 2021 Junio 14]. Available from: <https://doi.org/10.1101/2021.01.15.21249885>.
 9. Carod-Artal F. Síndrome post-COVID-19: epidemiología, criterios diagnósticos y mecanismos patogénicos involucrados [ost-COVID-19 syndrome: epidemiology, diagnostic criteria and pathogenic mechanisms involved]. *Rev Neurol*. [Online].; 2021 [cited 2021 junio 2]; 72(11):384-396. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34042167/>.
 10. Huang C, Huang L, Wang Y, Li X, Ren L, Gu X, et al. Consecuencias a los 6 meses del COVID-19 en pacientes dados de alta del hospital: un estudio de cohorte. [6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study]. *Lancet*. [Online].; 2021 [cited 2021 junio 14]; 397(10270):220-232. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33428867/>.
 11. Mo X, Jian W, Su Z, Chen M, Peng H, Peng P, et al. Función pulmonar anormal en pacientes con COVID-19 al momento del alta hospitalaria. *Eur Respir J*. [Online].; 2020 [cited 2021 Junio 14]; 55(2001217). Available from: <https://erj.ersjournals.com/content/55/6/2001217>.
 12. Puntmann V, Carerj M, Wieters I, Fahim M, Arendt C, Hoffmann J, et al. Resultados de la resonancia magnética cardiovascular en pacientes recientemente recuperados de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiology*. [Online].; 2020 [cited 2021 julio 12]; 5(11):1265-1273. Available from: doi:10.1001/jamacardio.2020.3557.
 13. Alhazzani W, Möller MH, Arabi YM, Loeb M, Gong M, Fan E, et al. campaña Sobreviviendo a la Sepsis: directrices sobre el manejo de adultos críticamente enfermos con Enfermedad por Coronavirus 2019 (COVID-19). *Intensive Care Med*. [Online].; 2020 [cited 2021 Junio 12]; 46:854-887. Available from: doi:10.1007/s00134-020-06022-5. Epub 2020 Mar 28.
 14. Datos de COVID-19 en Movimiento [COVID-19 Data in Motion]. Johns Hopkins University & Medicine. [Online].; 2021 [cited 2021 junio 12. Available from: <https://coronavirus.jhu.edu/>.
 15. Rodrigues C, Lion S, Henrique R, Pereira P. Daño cardiovascular por COVID-19: ¿qué necesitamos saber? [Cardiovascular damage due to COVID-19: what do we need to know?]. *Rev. Assoc. Medicina. Bras*. [Online].; 2021 [cited 2021 julio 12]; 67(1). Available from: <https://doi.org/10.1590/1806-9282.67.Supp1.20200706>.
 16. Dennis A, Wamil M, Alberts J, Oben J, Cuthbertson D, Wootton D, et al. Deterioro multiorgánico en individuos de bajo riesgo con síndrome post-COVID-19: un estudio prospectivo basado en la comunidad. *BMJ Open*. [Online].; 2021 [cited 2021 Julio 13]; 11(3):e048391. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33785495/>.
 17. Del Rio C, Collins L, Malani P. Consecuencias para la salud a largo plazo de COVID-19 [Long-term Health Consequences of COVID-19]. *JAMA*. [Online].; 2015 [cited 2021 junio 14]; 324(17):1723-1724. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25955487/>.
 18. Ong K, Ng A, Lee L, Kaw G, Kwek S, Leow M, et al. Función pulmonar y estado de salud durante un año en sobrevivientes de síndrome respiratorio agudo severo [1-year pulmonary function and health status in survivors of severe acute respiratory syndrome]. *Chest*. [Online].; 2005 [cited 2021 junio 14]; 128(3):1393-400. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16162734/>.
 19. Lau H, Lee E, Wong C, Ng G, Jones A, Hui D. El impacto del síndrome respiratorio agudo severo en el perfil físico y la calidad de vida [he impact of severe acute respiratory syndrome on the physical profile and quality of life]. *Arch Phys Med Rehabil*. [Online].; 2005 [cited 2021 junio 14]; 86(6):1134-1140. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15954051/>.
 20. Wu X, Zeng W, Guo D, Fang Z, Chen L, Huang H, et al. Hallazgos de la TC de tórax en pacientes con enfermedad por coronavirus 2019 y su relación con las características clínicas [Chest CT Findings in Patients With Coronavirus Disease 2019 and Its Relationship With Clinical Features]. *Invest Radiol*. [Online].; 2020 [cited 2021 junio 1]; 55(5):257-261. Available from: https://journals.lww.com/investigativeradiology/Fulltext/2020/0500/Chest_CT_Findings_in_Patients_With_Coronavirus.1.aspx.
 21. Office for National Statistics. Short Report on Long COVID. [Online].; 2021 [cited 2021 junio 14. Available from: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1007511/S1327_Short_Long_COVID_report.pdf.
 22. Wu X, Liu X, Zhou Y, Yu H, Li R. Resultados respiratorios a 3 meses, 6 meses, 9 meses y 12 meses en pacientes después de una hospitalización relacionada con COVID-19: un estudio prospectivo. *The Lancet Respiratory Medicine*. [Online].; 2021 [cited 2021 agosto 10]; 9(7):747-754. Available from: DOI:[https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00174-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00174-0).
 23. Chilazi M, Duffy E, Thakkar A, Michos E. COVID y enfermedad cardiovascular: lo que sabemos en 2021 [COVID and Cardiovascular Disease: What We Know in 2021]. *Curr Atheroscler Rep*. [Online].; 2021 [cited 2021 julio 13]; 23(37). Available from: <https://www.intramed.net/contenidover.asp?contenido=98284>.
 24. Zheng Y, Ma Y, Zhang J, Xie X. COVID-19 y el sistema cardiovascular [COVID-19 and the cardiovascular system]. *Nat Rev Cardiol*. [Online].; 2020 [cited 2021 junio 12]; 17:259-260. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41569-020-0360-5>.
 25. Li B, Yang J, Zhao F, Zhi L, Wang X, Liu L, et al. Prevalencia e impacto de las enfermedades cardiovasculares metabólicas sobre el COVID-19 en China [Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China]. *Clin Res Cardiol*. [Online].; 2020 [cited 2021 junio 12]; 109(5):531-538. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32161990/>.
 26. Bansal M. Enfermedad cardiovascular y COVID-19 [Cardiovascular disease and COVID-19]. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. [Online].; 2020 [cited 2021 junio 14]; 14(3):247-250. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.03.013>.
 27. Prasad A, Panhwar S, Hendel R, Sheikh O, Mushtaq Z, Dolla F,

COMPLICACIONES CARDÍACAS Y PULMONARES DE LA COVID – 19: ANÁLISIS EN PACIENTES QUE SUFRIERON FORMAS MODERADAS O SEVERAS

- et al. COVID-19 y el sistema cardiovascular: una revisión de los datos actuales, resumen de las mejores prácticas, resumen de controversias e informes de casos ilustrativos. *Am Heart J*. [Online].; 2020 [cited 2021 junio 14]; 226:174-187. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32599258/>.
28. Pandemia de enfermedad por coronavirus (COVID-19). Organización Mundial de la Salud. [Online].; 2020 [cited 2021 junio 17]. Available from: <https://www.who.int/emergencias/diseases/novel-coronavirus-2019>.
 29. Rajpal , S , Tong M, Borchers J, Zareba K, Obarski T, et al. Hallazgos de resonancia magnética cardiovascular en atletas de competición que se recuperan de la infección por COVID-19. *JAMA Cardiol*. [Online].; 2021 [cited 2021 junio 17]; 6(1):116-118. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32915194/>.
 30. King A, Lefkowitz E, Adams M, Carstens E. Familia - Coronaviridae [Familia - Coronaviridae]. Elsevier. [Online].; 2012 [cited 2021 junio 14]; 806-828. Available from: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-384684-6.00068-9>.
 31. Wu Z, Yang L, Ren Z, Zhang J, Yang F, Zhang S, et al. Evidencia genética relacionada con ORF8 de murciélagos de herradura chinos como la fuente del coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo humano. *JID*. [Online].; 2015 [cited 2021 junio 14]; 213(4):579-583. Available from: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiv476>.
 32. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. Un nuevo coronavirus de pacientes con neumonía en China, 2019 [A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019]. *N Engl J Med*. [Online].; 2020 [cited 2021 junio 14]; 382:727-733. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa2001017>.
 33. Su S, Wong G, Shi W, Liu J, Lai A, Zhou J, et al. Epidemiología, recombinación genética y patogenia de los coronavirus [Epidemiology, Genetic Recombination, and Pathogenesis of Coronaviruses]. *Trends in Microbiology*. [Online].; 2016 [cited 2021 junio 14]; 24(6):490-502. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.tim.2016.03.003>.
 34. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. *Nat Microbiol*. La especie Coronavirus relacionado con el síndrome respiratorio agudo severo : clasificando 2019-nCoV y nombrándolo SARS-CoV-2. [Online].; 2020 [cited 2021 junio 14]; 5:536-544. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41564-020-0695-z.pdf>.
 35. Tang X, Wu C, Li X, Song Y, Yao X, Wu X, et al. Sobre el origen y la evolución continua del SARS-CoV-2 [On the origin and continuing evolution of SARS-CoV-2]. *Natl Sci Rev*. [Online].; 2020 [cited 2021 junio 14]; 7(6):1012-1023. Available from: <https://doi.org/10.1093/nsr/nwaa036>.
 36. Walls A, Park Y, Tortorici M, Wall A, McGuire A, Veesler D. Estructura, función y antigenicidad de la glicoproteína espiga del SARS-CoV-2 [structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein]. *Cell*. [Online].; 2020 [cited 2021 junio 17]; 181(2):281-292.e6. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmpc/articles>.
 37. Wrapp D, Wang N, Corbett K, Goldsmith J, Hsieh C, Abiona O, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science*. [Online].; 2020 [cited 2021 junio 17]; 367(6483):1260-1263. Available from: <https://www.sciencce.org/doi/10.1126/science.abb2507>.
 38. Tian X,LC, Huang A, Xia S, Lu S, Shi Z, Lu I, et al. Potente unión de la proteína de pico del nuevo coronavirus de 2019 por un anticuerpo monoclonal humano específico del coronavirus del SARS. *Emerging Microbes & Infections*. [Online].; 2020 [cited 2021 junio 17]; 9:382-385. Available from: <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1729069>.
 39. Díaz-Castrillón F, Toro-Montoya A. SARS-CoV-2/COVID-19: el virus, la enfermedad y la pandemia. *Medicina & Laboratorio*. [Online].; 2020 [cited 2021 junio 12]; 24(3):183-205. Available from: <chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/viewer.html?pdfurl=https%3A%2F%2Fdocs.bvsalud.org%2Fbibliorefer%2F2020%2F05%2F1096519%2Fcovid-19.pdf&clen=4704056&chunk=true>.
 40. Pastrian G. Bases Genéticas y Moleculares del COVID-19 (SARS-CoV-2). Mecanismos de Patogénesis y de Respuesta Inmune. *Int J Odontostomatol*. [Online].; 2020 [cited 2021 junio 12]; 14(3):331-337. Available from: http://www.ijodontostomatology.com/wp-content/uploads/2020/04/2020_v14n3_013.pdf.
 41. Pedersen S, Ho Y. SARS-CoV-2: una tormenta está arrasando [SARS-CoV-2: a storm is raging]. *J Clin Invest*. [Online].; 2020 [cited 2021 junio 17]; 130(5):2202-2205. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32217834/>.
 42. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Características clínicas de la enfermedad por coronavirus 2019 en China [Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China]. *N Engl J Med*. [Online].; 2021 [cited 2021 agosto 30]; 382:1708-1720. Available from: [new england j med 382;21 nejm.org May 21, 2020 The New England Journal of Medicine Downloaded from nejm.org on August 26, 2021. For personal use only. No other uses without permission. Copyright © 2020 Massachusetts Medical Society. All rights reserved.](http://www.nejm.org)
 43. Zhang K, Liu X, Shen J, Li Z, Sang Y, Wu X, et al. Sistema de IA clínicamente aplicable para un diagnóstico preciso, mediciones cuantitativas y pronóstico de la neumonía COVID-19 mediante tomografía computarizada. *Dermatol Ther*. [Online].; 2020 [cited 2021 junio 17]; 33(5):1-8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32416069/>.
 44. Fielding A, Shandera W, Clarck E. Boletín: COVID-19. [Online].; 2020 [cited 2021 junio 17]; Tema 27: Diagnóstico clínico y tratamiento aborda la COVID-19 —actualización del 13 de octubre de 2020.. Available from: <https://accessmedicina.mhmedical.com/book.aspx?bookid=2910>.
 45. Galván C, Català A, Carretero G, Rodríguez-Jiménez P, Fernández-Nieto D, Rodríguez-Villa A. Clasificación de las manifestaciones cutáneas de COVID-19: estudio rápido, prospectivo, de consenso nacional a nivel nacional en España con 375 casos. *Br J Dermatol*. [Online].; 2020 [cited 2021 junio 17]; 183(1):71-77. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32348545/>.
 46. Hu K, Patel J, Swiston C, Patel B. Manifestaciones oftálmicas del coronavirus (COVID-19) [Ophthalmic Manifestations Of Coronavirus (COVID-19)]. *StatPearls*. [Online].; 2021 [cited 2021 agosto 28]. Available from: [Treasure Isl StatPearls](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7811263/).
 47. Arriola L, Palomino K. Manifestaciones neurológicas de COVID-19: Una revisión de la literatura. *Neurol Arg*. [Online].; 2020 [cited 2021 junio 17]; 12(4):271-274. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-neurologia-argentina-301-articulo-manifestaciones-neurológicas-covid-19-una-revision-S1853002820300689>.
 48. Clemente-Herrera A, Sánchez-De La Torre E, Enríquez-Contreras J. Manifestaciones cardiológicas en pacientes con COVID-19. *Med Int Méx*. [Online].; 2020 [cited 2021 junio 17]; 36(3):357-364. Available from: <https://www.medigraphic.com/pdfs/medint-mex/mim-2020/mim203k.pdf>.
 49. Vargas-Lara A, Schreiber-Vellnagel V, Ochoa-Hein E, López-Ávila A. SARS-CoV-2: una revisión bibliográfica de los temas más relevantes y evolución del conocimiento médico sobre la enfermedad. *Neumol Cir Torax*. [Online].; 2020 [cited 2021 junio 17]; 79(3):185-196. Available from: <https://www.medigraphic.com/pdfs/neumo/nt-2020/nt203k.pdf>.
 50. Juárez-Hernández F, García-Benítez M, Hurtado-Duarte A, Rojas-Varela R, Fariás-Contreras J, Pensado L. Hallazgos tomográficos en afectación pulmonar por COVID-19, experiencia inicial en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas, Ciudad de México. *Neumol Cir Torax*.

- [Online].; 2020 [cited 2021 junio 17]; 79(2):71-77. Available from: [experiencia inicial en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas, Ciudad de México. NCT Neumol y Cirugía Tórax. 2020;79\(2\):71-7.](#)
51. Guía rápida de COVID-19: manejo de los efectos a largo plazo de COVID-19 [COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19]. London: National Institute for Health and Care Excellence. [Online].; 2020 [cited 2021 junio 17]; NICE Guideline, No. 188. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188>.
 52. National Center for Immunization and Respiratory Diseases - Division of Viral Diseases. Condiciones posteriores a COVID [Post-COVID Conditions]. enters for Disease Control and Prevention. [Online].; 2021 [cited 2021 junio 17. Available from: www.cdc.gov/coronavirus/2019-nCoV/long-term-effects.html.
 53. Zhang P, Li J, Liu H, Han N, Ju J, Kou Y, et al. Consecuencias óseas y pulmonares a largo plazo asociadas con el síndrome respiratorio agudo grave adquirido en el hospital: un seguimiento de 15 años de un estudio de cohorte prospectivo. Bone Res. [Online].; 2020 [cited 2021 junio 17]; 8(8). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32128276/>.
 54. Rogers J, Chesney E, Oliver D, Pollak T, McGuire P, Fusar-Poli P, et al. Presentaciones psiquiátricas y neuropsiquiátricas asociadas con infecciones graves por coronavirus: una revisión sistemática y metanálisis en comparación con la pandemia COVID-19. Lancet Psychiatry. [Online].; 2020 [cited 2021 junio 18]; 7(7):611-627. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7234781/>.
 55. Gunnell D, Appleby L, Arensman E, Hawton K, John A, Kapur N, et al. Prevención y riesgo de suicidio durante la pandemia COVID-19 [Suicide risk and prevention during the COVID-19 pandemic]. The Lancet Psychiatry. [Online].; 2020 [cited 2021 Junio 17]; 7:468-471. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/lanpsy/article/PIIS2215-0366\(20\)30171-1/fulltext#%20](https://www.thelancet.com/journals/lanpsy/article/PIIS2215-0366(20)30171-1/fulltext#%20).
 56. Morgenstem J, Redondo J, Olavarria A, Rondon I, Roca S, De Leon A, et al. Ivermectina como método de profilaxis previa a la exposición al SARS-CoV-2 en trabajadores de la salud: un estudio de cohorte retrospectivo emparejado por puntajes de propensión. Cureus. [Online].; 2020 [cited 2021 Agosto 12]; 13(8):e17455. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8405705/>.
 57. Suleyman G, Fadel R, Malette KM, Hammond C. Características clínicas y morbilidad asociada con la enfermedad coronavirus 19, en una serie de pacientes en area metropolitana de Detroit. JAMA Netw Open. [Online].; 2020 [cited 2021 Junio 22]; 3(6):e2012270. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7298606/>.
 58. Argenziano Mg, Bruce SL, Slater CL, Tiao JR, Baldwin MR, Barr RGB. Caracterización y curso clínico de 1000 pacientes con enfermedad por coronavirus 2019 en Nueva York: serie de casos retrospectiva. BMJ. [Online].; 2020 [cited 2021 septiembre 18]; 369. Available from: <https://www.bmj.com/content/369/bmj.m1996.long>.
 59. Condiciones de vida de los venezolanos: entre emergencia humanitaria y pandemia. [Online].; Venezuela: Universidad Católica Andres bello; 2021 [cited 2021 Octubre 12. Available from: https://assets.website-files.com/5d14c6a5c4ad42a4e794d0f7/6153ad6fb92e4428cada4fb7_Presentacion%20ENCOVI%202021%20V1.pdf.
 60. Sánchez Traslavina L, de Oca MM, Stulin I, Blanco G, Silva IC, Quevedo J, et al. Pacientes Hospitalizados con Covi-19. Informe pandemico de un año [Hospitalized patients with COVID-19: One-year pandemic report]. Gaceta Médica de Caracas. [Online].; 2021 [cited 2021 Octubre 28]; 129(3):613-624. Available from: http://saber.ucv.ve/ojs/index.php/rev_gmc/article/view/22883.
 61. Nieto-Martínez R, Gonzales-Rivas JP, Ugel E, Duran M, Davila E, Constantino R, et al. Factores de riesgo cardiometabólico en Venezuela. El estudio EVESCAM: una encuesta transversal nacional en adultos. Prim Care Diabetes. [Online].; 2021 [cited 2021 Junio 22]; 15(1):106-114. Available from: [mary-care-diabetes.com/article/S1751-9918\(20\)30228-X/fulltext](https://www.primary-care-diabetes.com/article/S1751-9918(20)30228-X/fulltext).
 62. Dennis A, Wamil M, Kapur S, Alberts J, Badley AD, Decker GA, et al. Deterioro multiorgánico en personas de bajo riesgo con COVID prolongado [Multi-organ impairment in low-risk individuals with long COVID]. BMJ. [Online].; 2020 [cited 2021 julio 22]; 11(3):e048391. Available from: <https://doi.org/10.1101/2020.10.14.20212555>.
 63. Mandal S, Barnett J, Brill SE, Brown JS, Denny EK, Hare S, et al. Long-COVID ' : un estudio transversal de síntomas persistentes, biomarcadores y anomalías en las imágenes después de la hospitalización por COVID-19. BMJ. [Online].; 2021 [cited 2021 octubre 21]; 76(4). Available from: <https://thorax.bmj.com/content/76/4/396#request-permissions>.
 64. Pérez-Sastré MA, Valdés J, Ortiz-Hernández L. Características clínicas y gravedad de COVID-19 en adultos mexicanos [Clinical characteristics and severity of COVID-19 among Mexican adults]. Gaceta Médica de México. [Online].; 2020 [cited 2021 octubre 18]; 156(5):379-387. Available from: https://www.gaceta-medica-demexico.com/frame_eng.php?id=463.
 65. Carfi A, Bernabei R, Landi F. Síntomas persistentes en pacientes después de un COVID-19 agudo [Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19]. JAMA. [Online].; 2020 [cited 2021 junio 18]; 324(6):603-605. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2768351>.
 66. Galván-Tejada CE, Herrera-García C, Godina-González S, Villagrana-Bañuelos KE, De Luna Amaro JD, Herrera-García K, et al. Persistencia de los síntomas del COVID-19 después de la recuperación en la población mexicana [Persistence of COVID-19 Symptoms after Recovery in Mexican Population]. Int J Environ Res Public Health. [Online].; 2020 [cited 2021 julio 12]; 17(24):9367. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33327641/>.
 67. Moreno-Pérez O, Merino E, Leon-Ramirez JM, Andres M, Ramos , Manuel J, et al. Síndrome de COVID-19 posaguda. Incidencia y factores de riesgo: un estudio de cohorte mediterráneo [Post-acute COVID-19 syndrome. Incidence and risk factors: A Mediterranean cohort study]. J infectar. [Online].; 2021 [cited 2021 junio 15]; 82(3):378-383. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33450302/>.
 68. Chan K, Zheng J, Mok Y, YM L, Liu Y, Chu C, et al. SARS: pronóstico, resultado y secuelas [SARS: prognosis, outcome and sequelae]. Respirology. [Online].; 2003 [cited 2021 junio 12]; 8:S36-S40. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1046/j.1440-1843.2003.00522.x>.
 69. Frijja-Masson J, Debray MP, Gilbert M, Lescure FX, Travert , Borie R, et al. Características funcionales de los pacientes con neumonía por SARS-CoV-2 a los 30 días posteriores a la infección [Functional characteristics of patients with SARS-CoV-2 pneumonia at 30 days post-infection]. Eur Respir J. [Online].; 2020, [cited 2021 junio 12]; 56:2001754. Available from: <https://erj.ersjournals.com/content/56/2/2001754>.
 70. Liu C, Ye L, Xia R, Zheng X, Yuan , Cuiyun , et al. Tomografía computarizada de tórax y seguimiento clínico de pacientes dados de alta con COVID-19 en la ciudad de Wenzhou, Zhejiang, China. Ann Am Thorac Soc. [Online].; 2020 [cited 2021 Junio 14]; 17(10):1231-1237. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32692945/>.
 71. Hui DS, Wong KT, W. ko F, Tam LS, Chan DP, Woo J, et al. El impacto de un año del síndrome respiratorio agudo severo en la función pulmonar, la capacidad de ejercicio y la calidad de vida en una cohorte de sobrevivientes. Chest. [Online].; 2026 [cited 2021 Julio 22]; 28(4):2247-2261. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7094276/>.
 72. Truffaut L, Demey L, Bruyneel AV, Roman A, Alard S, De Vos N, et al. Función pulmonar crítica de COVID-19 posterior al alta relacionada con la gravedad de la afectación pulmonar radiológica en el momento del ingreso. Respir Res. [Online].; 2021 [cited 2021 Julio 18]; 22(1):29. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33478527/>.
 73. Torres-Castro R, Vasconcello-Castillo L, Alsina-Restoy X, Solis-Navarro L, Burgos F. Función respiratoria en pacientes post-

COMPLICACIONES CARDÍACAS Y PULMONARES DE LA COVID – 19: ANÁLISIS EN PACIENTES QUE SUFRIERON FORMAS MODERADAS O SEVERAS

- infección por COVID-19: revisión sistemática y metanálisis [Respiratory function in patients post-infection by COVID-19: a systematic review and meta-analysis]. *Pulmonology*. [Online].; 2021 [cited 2021 Septiembre 16]; 27(4):328–337. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7687368/>.
74. Fabbri L, Moss S, Khan F, Chi W, Xia J, Robinson KA, et al. Enfermedad pulmonar parenquimatosa posviral tras la hospitalización por COVID-19 y neumonitis viral: una revisión sistemática y un metanálisis. *BMJ*. [Online].; 2021 [cited 2021 Octubre 18]. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.03.15.21253593v2>.
75. Wild J, Porter J, Molyneaux P, George P, Stewart I, Allen R, et al. Comprensión de la carga de la enfermedad pulmonar intersticial posterior a COVID-19: el estudio COVID prolongado de la enfermedad pulmonar intersticial del Reino Unido (UKILD-Long COVID). *BMJ Open Respir Res*. [Online].; 2021 [cited 2021 Octubre 12]; 8(1):e001049. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34556492/>.
76. Dixit N, Churchill A, Nsair A, Hsu J. Síndrome posagudo de COVID-19 y sistema cardiovascular: ¿qué se sabe? [Post-Acute COVID-19 Syndrome and the cardiovascular system: What is known?]. *Am Heart J Plus*. [Online].; 2021 [cited 2021 Julio 18]; 5:100025. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34192289/>.
77. Kemp H, Corner E, Colvin L. Dolor Crónico Después del Covid-19: Implicaciones para la rehabilitación [Chronic pain after COVID-19: implications for rehabilitation]. *Br J Anaesth*. [Online].; 2020 [cited 2021 Julio 22]. 125(4):436–440. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7261464/>.
78. McFarland AJ, S YM, Shiers S, Price TJ. Neurobiología de las Interacciones del SARS-COV2 con el sistema nervioso periférico: Implicaciones para el COVID19 y el dolor [Neurobiology of SARS-CoV-2 interactions with the peripheral nervous system: implications for COVID-19 and pain]. *Pain Rep*. [Online].; 2021 [cited 2021 Julio 22]; 6(1):885. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7803673/>.
79. Townsend L, Fogarty H, Dyer A, Martín-Loeches I, Bannan C, Nadarajan P, et al. La elevación prolongada de los niveles de dímero D en pacientes convalecientes con COVID-19 es independiente de la respuesta de fase aguda. *J Thromb Haemost*. [Online].; 2021 [cited 2021 Julio 22]; 19(4):1064-1070. Available from: <https://pesquisa.bvsalud.org/global-literature-on-novel-coronavirus-2019-ncov/resource/en/covidwho-1084302>.
80. Michelen M, Cheng V, Manoharan L, Elkheir N, Dagens D, Hastie C, et al. Caracterización de Covid-19 a largo plazo: una revisión sistemática viva [Characterising long COVID: a living systematic review]. *BMJ Global Health*. [Online].; 2021 [cited 2021 Septiembre 22]; 6:e005427. Available from: <https://gh.bmj.com/content/bmjgh/6/9/e005427.full.pdf>.