

Condición PostCOVID-19: caracterización clínica y paraclínica

Brenda Antonieta Ruiz Rincón, Kevin Bryan Terán Martínez, Manuel Antonio Poleo García,
Carmen Yraima Zambrano Medina.

Recibido: Diciembre 2022

Aceptado: 3 Julio 2023

Resumen:

Introducción: la condición posCOVID-19, definida por la OMS en 2021, como una serie de síntomas que ocurren en individuos posterior a la infección por SARS-CoV-2 y que aparecen o persisten a las 4 semanas del egreso y no puede explicarse por un diagnóstico alternativo. **Objetivo:** Describir el perfil clínico y paraclínico de los pacientes en condición posCOVID-19, egresados del Hospital General del Este “Dr. Domingo Luciani”, en el periodo septiembre 2020-diciembre 2021. **Métodos:** Estudio descriptivo, prospectivo, observacional y longitudinal. Se realizó seguimiento en consulta externa a 405 pacientes, egresados con diagnóstico de COVID-19 confirmado o probable, a uno, seis y doce meses del egreso, evaluando síntomas persistentes, Rx y TCAR de tórax y comportamiento serológico mediante PDR de anticuerpos. Se calcularon datos de tendencia central, dispersión, medidas de conteo y se aplicaron pruebas: chi-cuadrado de Pearson y prueba exacta de Fisher. Los datos fueron procesados con STATA 17. **Resultados:** El promedio de edad fue de 58 ± 13 años, 51,9% del sexo femenino. 91,8 % persistía con síntomas al primer mes, 31,1 % a los 6 meses y 2,7 % al año. La fatiga (62,9 %) constituyó el principal síntoma, seguido de disnea (44,8%) y debilidad muscular (25,3%). Por sistemas, los síntomas generales, neuropsiquiátricos,

respiratorios y cardiovasculares fueron los predominantes así como opacidades reticulares (58,2 %) en Rx y el patrón de vidrio deslustrado (37%) en TCAR. **Conclusiones:** las características clínicas y paraclínicas de la condición PostCOVID-19 de los pacientes estudiados sigue el comportamiento descrito en la literatura para esta enfermedad.

Palabras Clave: COVID-19; Síndrome post COVID-19; post COVID-19; COVID Prolongado; Síndrome Post agudo COVID-19; COVID-19 de larga data.

ABSTRACT: Characterization of PostCOVID Condition.

The postCOVID-19 condition, defined by the WHO in 2021, as a series of symptoms that occur in individuals after SARS-CoV-2 infection, which appear or persist 4 weeks after discharge and cannot be explained by a diagnosis alternative. **Objective:** To describe the clinical and paraclinical profile of patients in post-COVID-19 condition, discharged from the Hospital General del Este “Dr. Domingo Luciani”, in the period September 2020-December 2021. **Methods:** Descriptive, prospective, observational and longitudinal study.

The sample was of 405 persons, discharged with a confirmed or probable diagnosis of COVID-19, at one, six and twelve months after hospitalization, evaluating persistent symptoms, chest X-ray and HRCT and serological behavior by antibody PDR. **Statistics:** central tendency data, dispersion, counting measures.

* Curso Universitario de Postgrado en Medicina Interna, Hospital General del Este, Dr. Domínguez Luciani, Edo Miranda. Venezuela

* Correo: Carmen Yraima Zambrano Medina, cyzmdz@gmail.com.

DOI: <https://doi.org/10.71035/RSVM.2023.39.2.6>

*The tests applied were: Pearson's chi-square and Fisher's exact test. Data were processed with STATA 17. **Results:** The average age was 58 ± 13 years, 51.9% female. 91.8% persisted with symptoms at the first month, 31.1% at 6 months and 2.7% at one year. Fatigue (62.9%) was the main symptom, followed by dyspnea (44.8%) and muscle weakness (25.3%). General, neuropsychiatric, respiratory and cardiovascular symptoms were predominant, as well as reticular opacities (58.2%) in Rx and ground glass pattern (37%) in HRCT. **Conclusions:** the clinical and paraclinical characteristics of the post-Covid-19 condition of the studied patients follow the behavior described in the literature for this disease.*

Keywords: COVID 19; post-COVID-19 Syndrome; Long covid; post-acute COVID-19 sequelae.

Introducción

El virus que se inició en la ciudad de Wuhan, provincia de Hubei China a finales del año 2019, se convirtió en un problema de salud pública a nivel mundial avanzando de manera acelerada y abrumadora al punto de que ya en marzo del 2020, 114 países se vieron afectados siendo declarado por la Organización Mundial de la Salud como Pandemia Mundial.¹

El nuevo Coronavirus SARS-CoV-2 es el responsable de la enfermedad por Coronavirus del 2019 (COVID-19) causando morbilidad y mortalidad a escala mundial con unas cifras elevadas.^{2,3}

La Organización Mundial de la Salud (OMS) refiere que casi un 80 a 85% de las infecciones por COVID-19 son leves o asintomáticas y se resuelven como cualquier gripe estacional sin generar complicaciones, el 10 a 15% son graves y ameritan que el paciente sea hospitalizado requiriendo oxígeno, mientras el 5% son críticas y ameritan ingreso a cuidados intensivos bajo ventilación mecánica.²

Por otra parte, se evidenció que la mayoría de los pacientes, al cabo de cuatro semanas presentaba una recuperación completa mientras que algunos pacientes continuaban experimentando efectos

persistentes y desarrollaron enfermedades o complicaciones de forma prolongada.³

La COVID-19 se apreció como una pandemia de la que aún no se comprendía totalmente su fisiología y en la medida que iba pasando el tiempo se vislumbraban múltiples complicaciones posteriores al cuadro de la COVID-19.² Este cuadro ha sido reseñado en la literatura médica como Síndrome postCOVID-19, COVID-19 prolongado, Síndrome post agudo COVID-19, COVID-19 de larga data. Entre otros términos que se han acuñado para referirse al mismo, fue aceptado por la OMS, el término de condición postCOVID-19. Cabe mencionar que los síntomas que presentaban los pacientes podían variar debido a diferentes factores tales como el tratamiento y manejo durante la infección, por lo tanto al ser la COVID-19 un síndrome aún no completamente conocido, fue necesario estudiarlo para de esta manera llevarse a cabo un mejor manejo de la enfermedad.³

Planteamiento del problema

Los efectos subagudos y a largo plazo de la COVID-19 pueden llegar a afectar múltiples sistemas y órganos, de allí que los efectos residuales por SARS-CoV-2, como fatiga, disnea, dolor en el pecho, alteraciones cognitivas, artralgias y deterioro de la calidad de vida, parecieran deberse al daño celular ocasionado por una sólida respuesta inmune innata, con producción de citocinas inflamatorias y un estado procoagulante inducido por la infección, contribuyendo a presentar estas secuelas.⁴

De igual forma, los sobrevivientes de infecciones por anteriores coronavirus, incluida la epidemia de SARS de 2003, y el brote de síndrome respiratorio del Oriente Medio (MERS) del 2012, demostraron una constelación similar de síntomas persistentes lo cual hizo que se reforzara la preocupación por las diferentes secuelas clínicamente significativas de la COVID-19.⁵

De lo antes planteado, es importante mencionar que el síndrome posCOVID-19 abarca una gran cantidad de síntomas y condiciones que debilitan al individuo. Sin embargo, debe señalarse que hasta

CONDICIÓN POSTCOVID-19: CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y PARACLÍNICA

la actualidad no existía un consenso clínico que permitiera identificar de manera clara cuando un paciente puede presentar una condición posCOVID-19. Por su parte autores como Frías, Guerrero y Ocaña durante el 2021 realizaron una revisión sistemática de varios estudios donde concluyeron que el síndrome posCOVID-19 es una inflamación sistemática crónica.⁶

El incremento de la COVID-19 durante el 2020 y el hecho de que América Latina era uno de los epicentros mundiales de la pandemia obligó a investigar más sobre las distintas variantes, debido a que las políticas de salud estaban centradas en evitar la propagación y en la atención de los casos agudos, olvidando el proceso de recuperación y el tratamiento de las secuelas en aquellos pacientes que superaron el virus. Según cifras del hospital Johns Hopkins en el centro de recuperación para el coronavirus del total de personas, 12.382.784 contagiados que manifestaron infección, solo un 4% murieron (55.241 fallecidos) a causa de la enfermedad siendo la mayoría recuperados, que a su vez fueron susceptibles de desarrollar nuevas enfermedades como secuelas.⁷

Se entiende que esta enfermedad involucró todos los aspectos médicos y se hizo necesario conocer las características clínicas y epidemiológicas con el propósito de obtener un mejor manejo de la afección y de las consecuencias de la infección aguda que eran bastante conocidas, sin embargo no se conocía mucho de la repercusión posterior a la enfermedad, aun cuando existía un gran número de pacientes que seguían presentando síntomas persistentes después de haber superado la fase aguda, lo que se conoce como síndrome posCOVID-19. Las manifestaciones principales parecían ser secuelas de la infección pulmonar, pero esta problemática la evidenciaban también en las consultas de cardiología ya que era usual que los pacientes consultaran por presentar palpitaciones, disnea o dolor torácico.^{8,9}

Igualmente, se desconocía el mecanismo de las consecuencias a largo plazo de la infección por la COVID-19, pero se intuía que probablemente era multifactorial, con participación de los efectos

directos de la infección viral, de la respuesta inmunológica y de los efectos secundarios de los corticoides y de los tratamientos recibidos.

Con relación a lo anteriormente expuesto, el presente estudio recogió los datos del seguimiento de los pacientes en consulta, desde el egreso hospitalario por COVID-19, por un periodo promedio de 12 meses, lo cual permitió conocer los síntomas que persisten, su grado de severidad, su relación a la severidad de la enfermedad aguda y las comorbilidades, si hay variabilidad entre mujeres y hombres, además de permitir la evaluación de las manifestaciones paraclínicas que perduraron en la radiografía del tórax, la tomografía de alta resolución (TACAR), así como el comportamiento serológico.

Se obtuvo el conocimiento del cuadro clínico, hallazgos radiológicos, así como el comportamiento serológico de la población atendida en pacientes posCOVID-19, contribuyendo a establecer datos propios del perfil clínico, epidemiológico y paraclínico de la condición posCOVID-19. Estos datos permiten una mejor comprensión de los mismos, la posibilidad de diferenciarlos de otras patologías y la comparación con los datos reportados en otros países e instituciones de salud y por ende mejorar la calidad de atención.

Nos planteamos como interrogante del problema de investigación:

¿Cuál fue la evolución clínico epidemiológica, los hallazgos radiológicos, tomográficos y el comportamiento serológico de los pacientes tras la hospitalización por COVID-19 en el Hospital General del Este Dr. Domingo Luciani, durante el periodo septiembre de 2020 a diciembre de 2021?

Objetivo general

Describir el perfil clínico, epidemiológico y paraclínico de los pacientes en condición posCOVID-19, egresados del Hospital General del Este Dr. Domingo Luciani en el periodo septiembre 2020 a diciembre de 2021.

Objetivos específicos

1. Determinar los síntomas presentes de los

- pacientes posCOVID-19 y su evolución en el tiempo de seguimiento.
2. Establecer la relación de los síntomas con las variables demográficas y la gravedad de la enfermedad COVID-19.
 3. Describir los hallazgos radiológicos y tomográficos en los pacientes posCOVID-19 y relacionar con la gravedad de la enfermedad y severidad de síntomas subsecuentes.
 4. Establecer el comportamiento serológico evolutivo por prueba de diagnóstico rápido en los pacientes en el periodo de seguimiento y establecer su relación con los síntomas posCOVID-19.

Aspectos éticos

A cada paciente al iniciar la consulta se le informó y se pidió su consentimiento para ingresar al estudio, haciendo énfasis en que no se realizaría ninguna intervención terapéutica y la garantía del resguardo de la confidencialidad en la información. Se le solicitó firmar el consentimiento informado en señal de acuerdo para su participación en el estudio. De acuerdo a los Principios éticos aplicados por la Asociación Médica Mundial (2013), se descartó la información de identificación personal cuando se consolidan los datos para fines de análisis estadístico. Por tal motivo, en el desarrollo de la investigación, no existieron daños ni perjuicios en la población estudiada. Este estudio respetó los 4 principios básicos de la Bioética: derecho de autonomía, beneficencia, no maleficencia y justicia social.

Métodos

Tipo de estudio

Se realizó un estudio de tipo prospectivo, descriptivo, observacional y longitudinal.

Población y muestra: fueron hospitalizados como caso probable o confirmado para COVID-19 y egresaron vivos de las diferentes áreas COVID-19 del Hospital General del Este Dr. Domingo Luciani.

La muestra se obtuvo por muestreo no probabilístico intencional y la constituyó el 100 % de los

casos con diagnóstico probable o confirmado de COVID-19 que asistieron a la consulta posCOVID-19 en el periodo septiembre 2020 a diciembre de 2021.

Criterios de exclusión

Pacientes con casos sospechosos de infección por SARS CoV-2.

Pacientes sin antecedente de hospitalización por COVID-19.

Procedimiento

Los pacientes egresados de la hospitalización fueron citados para su evaluación a un mes de su egreso en la consulta denominada consulta posCOVID-19, realizada por los investigadores y coordinada por un médico adjunto del servicio de medicina interna. En la primera consulta se le solicitó al paciente la firma de su respectivo consentimiento informado, para el ingreso al estudio. La información recogida al momento de la evaluación fue registrada en un instrumento diseñado con este fin donde se registraron: datos personales, diagnóstico de egreso, comorbilidades, hábitos psicobiológicos, pruebas de PCR-RT, PDR, examen físico, medición de la saturación de oxígeno mediante saturometría, radiografía de tórax. Todas estas variables fueron operacionalizadas. Se hizo énfasis en las tres consultas realizadas, en el registro de los diferentes síntomas que fueron agrupados para su procesamiento por sistemas. Posteriormente el paciente fue reevaluado en consultas sucesivas entre los 3 y 6 meses posteriores a la primera consulta, para el control del comportamiento clínico, serológico y seguimiento del paciente, donde se solicitaba radiografía y tomografía de tórax de alta resolución, con la finalidad de identificar síntomas y recolectar los resultados de las valoraciones subsecuentes.

En cada una de las consultas a los pacientes se les tomó muestra de sangre para el procesamiento de la PDR, IgM e IgG la cual fue procesada por personal del laboratorio del Hospital.

Los estudios radiológicos solicitados fueron evaluados y reportados con la colaboración de un

CONDICIÓN POSTCOVID-19: CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y PARACLÍNICA

médico radiólogo de amplia experiencia del servicio de Radiología del Hospital Dr. Domingo Luciani.

Tratamiento estadístico

La información recogida en la ficha de registro fue vaciada en una base diseñada en Excel 13 de Microsoft Office de Windows 10, para este fin. Para el análisis de los síntomas, estos fueron agrupados por sistemas. Se calcularon estadísticos de tendencia central (media y mediana) como estadísticos de dispersión (desviación estándar y rango), también se calcularon frecuencias y porcentajes de las variables cualitativas. Las comparaciones entre variables se realizaron usando la prueba chi-cuadrado de Pearson y la prueba exacta de Fisher. Se consideró un valor como estadísticamente significativo si $p < 0,05$. Los datos fueron analizados y tabulados con STATA 17. La información se presenta en tablas y gráficos utilizando Excel 13 de

Tabla 1. Características demográficas de los pacientes del estudio.

N	405	
Edad (*)	58 ± 13	
Sexo		
Masculino	206	48,10%
Femenino	199	51,90%
Grado de instrucción		
Ninguno	3	0,70%
Primaria	151	37,30%
Secundaria	102	25,20%
TSU	32	7,90%
Universitario	60	14,80%
No reportado	57	14,10%
Estrato socioeconómico según Graffar		
I	0	0,00%
II	24	5,90%
III	173	42,70%
IV	145	35,80%
V	1	0,20%
No reportado	62	15,30%
Procedencia		
Miranda	276	68,10%
Distrito Capital	115	28,40%
Otros estados	14	3,50%

Microsoft Office de Windows 10.

Se estudiaron 405 pacientes egresados de las diferentes áreas de COVID-19 del HDL como casos confirmados. (Tabla 1). El 48,1 % fueron del sexo masculino y 51,9 % del sexo femenino. El promedio de edad fue de 58 ± 13 años con un rango entre 19-94 años. El grado de instrucción correspondía en 37,3% de los pacientes a educación primaria, en 25,2 % a educación secundaria y con instrucción universitaria se registró un 22,7%. El 78,5% de los pacientes pertenecía al estrato social

Tabla 2. Características de los pacientes al momento de la hospitalización.

PCR-RT		
Positivo	342	75,00%
Negativo	63	25,00%
PDR IgM	324	80%
PDR IgG	81	20%
Días con síntomas	9 ± 6	
Días de hospitalización	15 ± 8	
Severidad COVID-19		
Leve	148	36,50%
Moderado	159	39,30%
Severo	91	22,50%
No reportado	7	1,70%
IMC		
Peso bajo	5	1,20%
Normal	81	20,00%
Sobrepeso	108	26,70%
Obeso tipo 1	64	15,80%
Obeso tipo 2	21	5,20%
Obeso tipo 3	5	1,20%
No reportado	121	29,90%

PCR-RT: Reacción en cadena de la polimerasa-transcriptasa reversa.

PDR: Prueba de diagnóstico rápido

IMC: Índice de masa corporal

III y IV según Graffar y el 96,5 % procedían del estado Miranda y Distrito Capital.

En la tabla 2 se muestran algunas características de la enfermedad y el índice de masa corporal (IMC) de los pacientes estudiados. El 80% de los

casos contaban con una PDR positiva para IgM al momento del ingreso a hospitalización y el 20% ya registraba IgG positiva. Presentaban entre 3 y 15 días con síntomas al momento del ingreso a hospitalización ($6,9 \pm 6$) y fueron hospitalizados en promedio por 15 ± 8 días. La severidad de la enfermedad fue leve para el 36,5% de los casos, moderado en el 39,3% y severo en el 22,5%. En el 1,7% no se registró este dato. Con respecto al IMC el 26,7%

Tabla 3. Distribución de pacientes según comorbilidades y hábitos psicobiológicos.

Variables	N	%
Comorbilidades	236	58,2
HTA	165	40,7
DM	46	11,4
Obesidad	29	7,2
Asma	22	5,4
EPOC	13	3,2
Arritmias	11	2,7
Cardiopatía	10	2,5
Nefropatía	9	2,2
Cáncer	4	1
Hábitos psicobiológicos		
Alcohol	181	44,7
Tabaco	139	34,3
Uso de esteroides	8	2
Drogas ilícitas	3	0,7

HTA: Hipertensión arterial DM: Diabetes mellitus EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

correspondía a pacientes con sobrepeso y el 22,2 % en rango de obesidad. En el 30% de los casos este dato no fue reportado.

En la tabla 3 se muestran las comorbilidades y

hábitos psicobiológicos de los pacientes en estudio. El 58,2 % de los casos cursaban con comorbilidades asociadas siendo la más frecuente la HTA en el 40,7% de los casos, DM 11,4%, Obesidad 7,2%, asma 5,4 %, EPOC 3,2 %, arritmias 2,7 % y cardiopatía sólo en 2,5 % de la muestra.

Con respecto a los hábitos psicobiológicos se obtuvo un 44,7 % de pacientes con hábitos alcohólicos y un 34,3 % con hábitos tabáquicos. El uso de esteroides se registró en 2 % y de drogas ilícitas en 0,7 %.

En la tabla 4 se registra el número de pacientes sintomáticos y asintomáticos en las tres consultas realizadas. En las dos primeras consultas se evaluaron los 405 pacientes y para la tercera consulta 402, debido al fallecimiento de tres de ellos. El 91,8 % de los pacientes se encontraron sintomáticos en la primera consulta, 33,1 % en la segunda y solo el 2,7 % en la tercera. Todos los pacientes evaluados presentaban una saturación de oxígeno de $95,6 \pm 2,4\%$ al aire ambiente. Se registraron 4,31 síntomas promedio por paciente en la primera consulta con un rango de 1 a 11 síntomas. Este registro fue de 1,29 y 1,36 síntomas por paciente, con un rango de 1 a 6 y de 1 a 3 síntomas, para la segunda y tercera consulta respectivamente. Estos datos se representan en el gráfico 1.

El principal síntoma registrado en la primera consulta, realizada en un tiempo promedio de 28 ± 10 días, fue fatiga, la cual se encontró en un 62,9 % de los pacientes sintomáticos, seguido de disnea en 44,8 %, debilidad muscular en 25,3%, dolor torácico 25 %, alteraciones del sueño 22,5 %, nerviosismo 21,1 %, cefalea 19,3 %, hiporexia 17,8 %, parestesias 15,7 %, sudoración 15,0 %, temblor 14,4 %, taquicardia 13,5 %, mialgias 11,4

Tabla 4. Distribución de pacientes según síntomas

Variables	1ra consulta		2da consulta		3ra consulta	
Nº de pacientes asintomáticos	73	8,10%	271	66,20%	391	97,30%
Nº pacientes sintomáticos	332	91,80%	134	33,10%	11	2,70%
Tiempo de consulta días ($\pm$ DE)	28 ± 10		138 ± 74		309 ± 80	
Edad años () Rango (Min-Max)	57 (19 - 94)		57 (22 - 94)		58 (43 - 77)	
Síntomas por paciente (Rango)	4,31 (1-11)		1,29(1-6)		1,36(1-3)	

CONDICIÓN POSTCOVID-19: CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y PARACLÍNICA

%, palpitaciones 9,9 %, diarrea 9,6 %, estreñimiento 9,3 %, alopecia 9,0 %, insomnio 8,7 %, tos 8,4 %, odinofagia 8,1 %, náuseas 6,9 %, confusión 6,6 %, congestión nasal 6,6 % y disgeusia 5,7 %. Todos los demás síntomas descritos en la tabla 4 se presentaron en menos del 5 % de los pacientes. En otros síntomas están incluidos: epigastralgia (3 pacientes) escalofríos, hipoacusia, disfonía y pérdida de peso (2 pacientes cada uno), visión borrosa, cacosmia, disuria, dolor abdominal, hipo, rinorrea y vómito (1 paciente).

En la segunda consulta realizada a los 138 ± 74 días desde el egreso, persistían los síntomas descritos en 134 pacientes (33,1 %), siendo los predominantes: fatiga 52,2 %, disnea 6,7 %, cefalea y alopecia en 5,9 %, tos 5,2 %, dolor torácico 4,5 %, alteraciones del sueño, nerviosismo y parestesias con 3,7 % cada uno. El resto de los síntomas pueden verse en la tabla 4 y se presentaron en menos del 3% de los pacientes.

En la tercera consulta, realizada a los 309 ± 80 días, solo 11 (2,7 %) de los pacientes se encontraban sintomáticos, persistiendo la fatiga (27,2 %) y las palpitaciones (18,2 %) como los principales

cada uno de ellos. Tabla 4

En la tabla 5 se presentan los síntomas agrupados por sistemas para cada una de las 3 consultas realizadas. En la primera consulta los síntomas generales ocuparon el primer lugar (75,9 %), los neuropsiquiátricos (58,4 %) el segundo, los respiratorios (51,5 %) el tercero, los cardiovasculares (35,8 %) el cuarto y los gastrointestinales (32,8 %) el quinto. En la segunda consulta se repite esta frecuencia de síntomas por sistemas, pero los síntomas dermatológicos comparten con los cardiovasculares el cuarto lugar con 6% cada uno. En la tercera consulta los síntomas respiratorios ocupan el primer lugar (45,5%), seguidos de los síntomas generales (27,3 %), los neuropsiquiátricos, cardiovasculares y gastrointestinales con 18,2 % cada uno. En esta última consulta ya no se reportan síntomas dermatológicos ni genitourinarios. Los gráficos 2 al 6 muestran la distribución de dichos síntomas para cada sistema.

Al relacionar algunas variables con los síntomas agrupados por sistemas se obtuvo que los síntomas generales no se asociaron con edad, sexo, ni IMC. Se encontró una asociación estadísticamente

Tabla 5. Distribución de síntomas por sistemas

Variables	1ra consulta		2da consulta		3ra consulta	
N pacientes sintomáticos	332	100,00%	134	33,10%	11	8,20%
Tiempo de consulta (días) (*)	28 ± 10		138 ± 74		309 ± 80	
Edad (años) (**)	57 (19 - 94)		57 (22 - 94)		58 (43 - 77)	
Síntomas por sistemas						
Generales	252	75,90%	76	56,70%	3	27,30%
Neuropsiquiátricos	194	58,40%	19	14,20%	2	18,20%
Respiratorios	171	51,50%	17	12,70%	5	45,50%
Cardiovasculares	119	35,80%	8	6,00%	2	18,20%
Gastrointestinales	109	32,80%	7	5,20%	2	18,20%
Osteomusculares	38	11,40%	3	2,20%	1	9,10%
Dermatológicos	31	9,30%	8	6,00%	-	-
Genitourinarios	7	2,10%	3	2,20%	-	-

(*) media $\pm$ desviación estándar

(**) media (mínimo - máximo)

síntomas, seguidos de cefalea, nerviosismo, sudoración, disnea, temblor, mialgias, tos, odinofagia, tinnitus y reflujo gastroesofágico con 9,1 % para

significativa entre la presencia de estos síntomas y los días con síntomas del paciente al momento del ingreso a la hospitalización ($p = 0,002$) así como

Gráfico 2. Distribución de síntomas generales



Gráfico 3. Distribución de síntomas neuropsiquiátricos

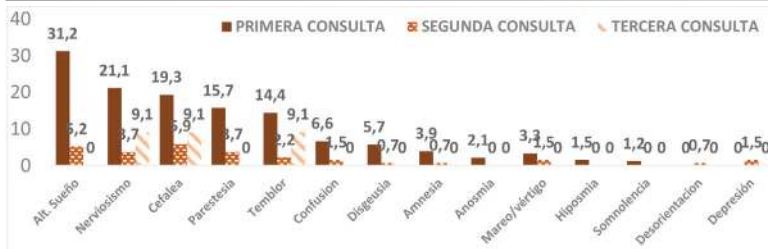


Gráfico 4. Distribución de síntomas respiratorios



Gráfico 5. Distribución de síntomas cardiovasculares



con los días de hospitalización ($p = 0,040$). (tabla 6)

Los síntomas neuropsiquiátricos no se relacionaron con edad, días de hospitalización, ni IMC, pero si mostraron una relación estadísticamente significativa con los días con síntomas del paciente al momento del ingreso ($p = 0,023$).

También se encontró asociación estadísticamente significativa entre los síntomas neuropsiquiátricos y el sexo ($p = 0,021$), presentándose estos síntomas con mayor frecuencia en las mujeres.

Los síntomas respiratorios no se relacionaron con edad, sexo, ni IMC. Se encontró una relación estadísticamente significativa entre la presencia de estos síntomas y los días de hospitalización ($p=0,033$).

Los síntomas cardiovasculares no tuvieron relación con edad, días de síntomas, días de hospitalización, ni el IMC del paciente. Se encontró asociación estadísticamente significativa para el sexo femenino ($p = 0,003$) resaltando que los síntomas cardiovasculares estuvieron presentes en el sexo femenino en 59,7% sobre el masculino en 40,3 %.

Los síntomas gastrointestinales no se relacionaron con edad, sexo, días de hospitalización, ni IMC. Se encontró una asociación estadísticamente significativa entre la presencia de estos síntomas y los días de síntomas del paciente a su ingreso ($p=0,022$).

Los síntomas osteomusculares no se relacionaron con edad, sexo, ni IMC. Se encontró una relación estadísticamente significativa entre la presencia de estos síntomas y los días de síntomas al momento del ingreso a hospitalización: $10,9 \pm 6,6$ vs $8,5 \pm 6,1$ ($p= 0,031$), presentándose más síntomas osteomusculares en aquellos pacientes con más días de enfermedad, así como más síntomas de este tipo, en los pacientes que cursaron con más días de hospitalización: $17,6 \pm 13,2$ vs $14,3 \pm 6,6$ ($p=0,010$).

Los síntomas dermatológicos no se relacionaron con edad, días con síntomas, días de hospitalización, ni IMC. Se encontró una relación estadísticamente

CONDICIÓN POSTCOVID-19: CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y PARACLÍNICA

Gráfico 6. Distribución de síntomas gastrointestinales



significativa ($p = 0,003$) entre la presencia de síntomas dermatológicos y el sexo, predominando en el sexo femenino (83,9 %) sobre el masculino (16,1%).

ocurridos en la radiografía del tórax se realizó con las Rx presentadas por los pacientes en la segunda consulta. Sólo 72 pacientes (17,7%) consignaron su Rx de tórax, correspondiendo todas ellas a pacientes sintomáticos, es decir, se evaluó la Rx al 53,7 % de los pacientes sintomáticos. De ellas 23 eran normales. Los hallazgos radiográficos de las 49 que presentaron anomalías se representan en el gráfico 7.

Las opacidades reticulares fueron la característica más frecuente, conformando el 58,25 % de los hallazgos patológicos.

Tabla 6. Relación de síntomas por sistemas y severidad de Covid-19

Severidad de COVID-19							
	Leve		Moderado		Severo		
	(n = 148)		(n = 159)		(n = 91)		
Síntomas	n	%	n	%	N	%	p
Cardiovasculares	44	29,7	40	25,2	34	37,4	0,127
Dermatológicos	5	3,4	14	8,8	11	12,1	0,034
Gastrointestinales	41	27,7	38	23,9	28	30,8	0,48
Generales	88	59,5	93	58,5	67	73,6	0,04
Genitourinarios	2	1,4	4	2,5	1	1,1	0,638
Neuropsiquiátricos	64	43,2	71	44,7	54	59,3	0,035
Osteomusculares	5	3,4	15	9,4	18	19,8	0,001
Respiratorios	55	37,2	62	39	49	53,8	0,027

Los síntomas genitourinarios no se relacionaron de forma estadísticamente significativa con ninguna de las variables estudiadas: edad, sexo, días con síntomas, días de hospitalización, ni IMC.

La asociación de los síntomas por sistemas con la severidad de la enfermedad COVID-19, es mostrada en la tabla 6. Se pudo evidenciar una asociación estadísticamente significativa entre enfermedad severa, con los síntomas dermatológicos ($p = 0,034$), los síntomas generales ($p = 0,040$), los neuropsiquiátricos ($p = 0,035$), los respiratorios ($p = 0,027$) y los osteomusculares ($p = 0,001$).

La evaluación de los cambios radiográficos

En la tabla 7 se presentan los hallazgos tomográficos encontrados en 13 TACAR de tórax, de las cuales, todas correspondían a pacientes sintomáticos de la segunda consulta, es decir 9,7 % de los pacientes sintomáticos presentaron su TACAR de tórax. Cuatro de estos estudios fueron normales. El patrón en vidrio deslustrado fue el hallazgo más frecuente registrado, conformando un 37% de los hallazgos patológicos. El segundo hallazgo más frecuente correspondió a la afectación intersticial subpleural no panal para un total de 29,6 %. Las bandas subpleurales son el tercer hallazgo más frecuente encontrado (6,5 %) seguido de atrapamiento aéreo (1,6 %), neumatocelos (1,1 %) y dilataciones bronquiales en el 0,5%. Resalta que a excepción de las

Gráfico 7. Principales hallazgos radiológicos de las Rx de tórax



El comportamiento serológico de los pacientes se muestra en la tabla 8. En la primera consulta el 89,3% de los pacientes presentaban IgG positiva y el 72,8% IgM positiva. En la segunda consulta descendió a 55,2% la positividad para la IgM, manteniendo la IgG positiva en el 75,9% de los pacientes. En la tercera consulta la prueba solo pudo hacerse a los pacientes sintomáticos por problemas de disponibilidad de la misma. El 100% de los pacientes sintomáticos se encontraron positivos

Tabla 7. Principales hallazgos TC tórax

Variables	Superior		Medio		Inferior		Total	
	n	%	N	%	n	%	N	%
Vidrio deslustrado							20	37
Izquierdo	0	0	0	0	0	0	0	0
Derecho	6	3,2	6	3,2	8	4,3	20	10,8
Afectación intersticial subpleural no panal							16	29,6
Izquierdo	0	0	0	0	0	0	0	0
Derecho	4	2,2	5	2,7	7	3,8	16	8,6
Bandas subpleurales							12	6,5
Izquierdo	2	1,1	5	2,7	4	2,2	11	5,9
Derecho	1	0,5	0	0	0	0	1	0,5
Atrapamiento aéreo							3	1,62
Izquierdo	0	0	0	0	0	0	0	0
Derecho	1	0,5	1	0,5	1	0,5	3	1,6
Neumatocele							2	1,1
Izquierdo	0	0	0	0	0	0	0	0
Derecho	0	0	0	0	2	1,1	2	1,1
Dilataciones bronquiales							1	0,5
Izquierdo	0	0	0	0	0	0	0	0
Derecho	0	0	1	0,5	0	0	1	0,5
Total, hallazgos anormales							54	100
TCAR anormales							9	69,2
TCAR normales							4	30,8

bandas subpleurales todos los hallazgos fueron descritos en los campos superiores, medio e inferior derechos.

No se pudo establecer relación entre cambios radiológicos ni tomográficos y severidad de la enfermedad.

para IgG y el 45,4% para IgM.

No pudo establecerse asociación entre la severidad de la enfermedad y el comportamiento serológico de los pacientes por PDR, para ninguna de las Inmunoglobulinas.

CONDICIÓN POSTCOVID-19: CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y PARACLÍNICA

Tabla 8. Comportamiento serológico por PDR.

Variables	Positivo		Negativo	
	n	%	n	%
1ra consulta				
IgG	361	89,30%	44	10,70%
IgM	295	72,80%	110	27,20%
2da consulta				
IgG	307	75,90%	98	24,10%
IgM	224	55,20%	181	44,80%
3ra consulta				
IgG	11	100,00%	0	0,00%
IgM	5	45,40%	6	54,50%

DISCUSIÓN

El presente, constituye un estudio de la condición postCOVID-19, realizado sobre una población de 405 pacientes adultos, egresados de las distintas áreas destinadas a la atención de pacientes con COVID-19 en el Hospital General del Este “Dr. Domingo Luciani”. A diferencia de la mayoría de estudios como Halpin et al.,⁹ Carfi et al.,¹⁰ Garrigues et al.,¹¹ Carvahlo et al.,¹² Sorensen et al.,¹³ cuyo método para la evaluación de síntomas postCOVID-19 fue la encuesta telefónica; en éste, los pacientes fueron evaluados presencialmente, en 3 consultas sucesivas posteriores a su egreso de hospitalización, por un lapso cercano a un año. Similar tiempo de seguimiento realizó el estudio de Toraldo et al.,¹⁴ y de Sorensen et al.,¹³ mientras Halpin et al.,⁹ hicieron seguimiento hasta por 4 a 8 semanas, Huang et al.,¹⁵ 186 días, Carfi et al.,¹⁰ 60 días, Garrigues et al.,¹¹ 100 días, Carvalho et al.,¹² 2 meses y Tenforde et al.,¹⁶ 30 a 40 días.

El promedio de edad de 58 ± 13 años, encontrado en este estudio es similar al reportado por Huang et al.,¹⁵ y Halpin et al.,⁹ La predominancia del sexo femenino con un 51,9%, se ajusta a la casuística de hospitalización por la COVID-19 reportada por Carvahlo et al.¹² El grado de instrucción (62,5% instrucción primaria y secundaria) y el nivel socioeconómico (Graffar II-IV en un 78,5%) registrado en este estudio, es el reflejo del tipo de paciente que usualmente recibe atención en centros públicos del país.

Estos datos no han sido evaluados en trabajos realizados previamente de la Condición postCOVID-19.

Igual a lo reportado en los estudios de Huang et al.,¹⁵ Halpin et al.,⁹ y Garrigues et al.,¹¹ un 58,2 % de este grupo poblacional contaba con comorbilidades asociadas, siendo las más comunes hipertensión arterial (40,7%) y diabetes (11,4%). La condición de EPOC ocupa un porcentaje similar a los datos reportados por Huang 2% et al.¹⁵ y Tenforde et al.,¹⁶ con un 2,59%. Los autores Halpin et al.⁹ y Tenforde et al.,¹⁶ reportan para la obesidad como comorbilidad y factor de riesgo, 30% y 18,8% respectivamente. En este estudio, el 50% presentaba Índice de masa corporal entre sobrepeso y obesidad, a pesar de que en el 30% de los pacientes no fue registrado este dato. Cabe destacar la presencia de hábitos tabáquicos y alcohólicos con 34,3% y 44,7% respectivamente, datos no reportados en la mayoría de los estudios evaluados.

Una de las aristas principales de este estudio es la persistencia de los síntomas en condición posCOVID-19, determinando que el 91,8% de los pacientes presentaban síntomas al cabo del primer mes, cifra que descendía con el tiempo a 33,1% cercano al quinto mes y a sólo 2,7% en la tercera consulta, próxima al año de egreso. Carfi et al.,¹⁰ encontró que 88 % persistía con síntomas a los 60 días, Toraldo et al.,¹⁴ reportó persistencia de síntomas en el 70% de los pacientes a los 3 meses, sin embargo, Tenforde et al.,¹⁶ describe persistencia de síntomas en el 30% a los 30-40 días de evaluación.

Los síntomas predominantes del presente estudio, como se señaló, fueron fatiga 62,9 %, disnea 44,8 %, debilidad muscular 25,3 %, dolor torácico 25 %, alteraciones del sueño 22,5 %, nerviosismo 21,1 %, cefalea 19,3 %, hiporexia 17,8 %, parestesias 15,7 %, sudoración 15,0 %, temblor 14,4 %, taquicardia 13,5 %, mialgias 11,4 %, palpitaciones 9,9 %. Carfi et al.,¹⁰ y Garrigues et al.,¹¹ proponen la disnea y la fatiga como síntomas principales en porcentajes muy similares a los aquí reportados. En los trabajos de los autores mencionados no se reportan síntomas en la esfera neuropsiquiátrica, los cuales

cobran particular importancia en este estudio y en el metaanálisis presentado por Chen C. et al.¹⁷

Otra forma de interpretar los hallazgos es agrupando los síntomas por sistemas. Esta división fue realizada en múltiples trabajos a nivel internacional permitiendo englobar varias manifestaciones para su mejor comprensión clínica y análisis estadístico. En la presente investigación se observó manifestaciones generales en un 75,9 % de los pacientes, alteraciones neuropsiquiátricas en un 58,4%, respiratorias en un 51,5 %, cardiovasculares 35,8 %, gastrointestinales 32,8 %, osteomusculares en 11.4 % y dermatológicos 9.3 %. Al comparar estos resultados con el metaanálisis realizado por Davis HE et al.¹⁸ en la primera evaluación (1-4 semanas), describen síntomas generales en 99,7 %, neuropsiquiátricos entre 15% y 91% según el tipo de manifestación, cardiovasculares 86 %, respiratorios 93 %, gastrointestinales 85,5%, dermatológicos 59 % y músculo-esquelético 93%. Este metaanálisis da relevancia de la fatiga como síntoma general predominante y persistente al cabo de 6 meses, similar a lo encontrado en la presente investigación donde la fatiga conforma el primer síntoma en las tres consultas realizadas.

Los síntomas generales y los osteomusculares mostraron asociación estadísticamente significativa con los días de síntomas al ingreso y los días de hospitalización en este estudio. A pesar de no ser un estudio diseñado para evaluar esta relación, es esperable esta asociación que podría obedecer al mayor tiempo de enfermedad y la limitación física que implica el tiempo de hospitalización.

La asociación entre los síntomas neuropsiquiátricos, los cardiovasculares y dermatológicos con mayor predominancia en el sexo femenino en este estudio, es reportada por Huang et al.,¹⁵ para los síntomas neuropsiquiátricos.

Los síntomas respiratorios se asociaron a los días de hospitalización, lo que probablemente refleje, para los síntomas respiratorios, haber estado en presencia de una enfermedad más severa y con mayor compromiso respiratorio, por ende, mayor tiempo de hospitalización. Para los gastrointestinales, la

asociación con mayores días con síntomas, pudiera reflejar una afectación del virus en este sistema, como se describe en su fisiopatología.¹⁹

La severidad de la enfermedad COVID-19 asociada a los síntomas agrupados por sistemas, evidenció una asociación estadísticamente significativa entre enfermedad severa y la presencia de síntomas generales, dermatológicos, neuropsiquiátricos, respiratorios y osteomusculares, pero no así con los gastrointestinales, ni genitourinarios. Esto probablemente se relacione a un menor compromiso de estos últimos sistemas por el tropismo del virus SARS-CoV-2.²⁰

Las manifestaciones imagenológicas tanto de las Rx de tórax (Opacidades reticulares 58,25 %, alteraciones del tipo vidrio deslustrado 36,8 % y las atelectasias periféricas 4,8 %), como en las TACAR de tórax (patrón en vidrio deslustrado 37 %, afectación intersticial subpleural no panal 29,6 %, bandas subpleurales 6,5 %, atrapamiento aéreo 1,6 %, neumatocelos 1,1 % y dilataciones bronquiales en el 0,5%), a pesar de la limitación en el número de estudios disponibles en la presente investigación, coincide con lo señalado en la literatura que describen tres patrones radiológicos frecuentemente asociados a condición posCOVID-19.²¹ En el estudio de Toraldo et al.,¹⁴ las alteraciones radiológicas descritas persistieron hasta 3 meses posterior al egreso del centro hospitalario, describiendo como principal hallazgo el patrón en vidrio esmerilado.

El comportamiento serológico de los pacientes solo se pudo reportar hasta la segunda consulta por disponibilidad de las PDR en el centro. El comportamiento de ambas Inmunoglobulinas se ajusta a lo descrito en la literatura²² para las pruebas de serología en la población en estudio, a pesar de que las pruebas en este estudio fueron realizadas mediante kits de inmunodifusión.

Dos estudios de seguimiento postCOVID-19, contemplaron la realización de pruebas serológicas, el de Halpin et al.,⁹ que de manera similar al presente estudio, los pacientes tenían una IgG positiva en 20% e IgM en 80% al momento del ingreso y el de

CONDICIÓN POSTCOVID-19: CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y PARACLÍNICA

Toraldo et al.,¹⁴ cuyo seguimiento permitió evidenciar una IgG positiva a los 3 meses en 72% de los pacientes, 58% a los 6 meses y 60% al año de seguimiento.

Conclusiones

1. El predominio del sexo femenino (51,9 %) en los pacientes de la Condición postCOVID-19 de este estudio, se ajusta a la distribución por sexo conocida para esta enfermedad.
2. Los pacientes estudiados en su mayoría tuvieron una enfermedad leve a moderada (75,8%), con un tiempo promedio de enfermedad de 9 días y tiempo promedio de hospitalización de 15 días.
3. HTA, diabetes y obesidad, las comorbilidades más frecuentes como se describe en la literatura mundial.
4. La persistencia de síntomas en las consultas fue 91,8% en la primera consulta (28 ± 10 días) con un promedio de 4,31 síntomas por paciente (rango 1 a 11); 33,1% en la segunda (138 ± 74 días) con 1,29 síntomas por paciente (rango 1 a 6) y solo 2,7% en la tercera (309 ± 80 días) con 1,36 síntomas por paciente (rango 1 a 3).
5. Los cinco principales síntomas registrados al mes de seguimiento en primera consulta fueron: fatiga, disnea, debilidad muscular, dolor torácico, alteraciones del sueño y nerviosismo. En la segunda consulta, cerca de los 6 meses persistieron, la fatiga y la disnea como los dos primeros síntomas, seguidos de cefalea, alopecia y tos con porcentajes alrededor del 5%. En el seguimiento entre los 8 y 12 meses, la fatiga persistió como primer síntoma seguido de palpitaciones, cefalea, nerviosismo y sudoración.
6. En la primera consulta, los síntomas generales ocuparon el primer lugar, seguidos de los neuropsiquiátricos, los respiratorios, los cardiovasculares y los gastrointestinales. En la segunda consulta se repite esta frecuencia de síntomas por sistemas, pero los síntomas dermatológicos comparten con los cardiovasculares el cuarto lugar.

En la tercera consulta los síntomas respiratorios ocupan el primer lugar, seguidos de los síntomas generales, los neuropsiquiátricos, cardiovasculares y gastrointestinales.

7. Los síntomas generales mostraron asociación estadísticamente significativa con los días de síntomas al ingreso y los días de hospitalización; los neuropsiquiátricos, los cardiovasculares y dermatológicos con el sexo femenino; los respiratorios con los días de hospitalización; los gastrointestinales con los días de síntomas al ingreso y los osteomusculares, con los días de enfermedad al ingreso y los días de hospitalización.
8. La asociación de los síntomas por sistemas con la severidad de la enfermedad COVID-19, evidenció una asociación estadísticamente significativa entre enfermedad severa, con los síntomas dermatológicos, generales, neuropsiquiátricos, respiratorios y osteomusculares.
9. La evaluación radiológica mostró: las opacidades reticulares el hallazgo más frecuente, seguido por la alteración tipo vidrio deslustrado.
10. Las TCAR de tórax registraron el patrón en vidrio deslustrado y la afectación intersticial subpleural no panal, como los hallazgos patológicos más frecuentes.
11. El comportamiento serológico de IgM e IgG es el esperado de acuerdo a lo descrito en la literatura.

Referencias

1. Díaz-Castrillón FJ, Toro-Montoya AI. SARS-CoV-2/COVID-19: el virus, la enfermedad y la pandemia. MedLab [Internet]. [Citado el 22 de junio de 2021]; 2020;24(3):183–205. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.36384/01232576.268>
2. Dong E, Du H, Gardner L. An interactive web-based dashboard to track COVID-19 in real time. Lancet Infect Dis [Internet]. [Citado el 22 de junio de 2021]; 2020;20(5):533–4. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30120-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30120-1)
3. Gupta A, Madhavan MV, Sehgal K, Nair N, Mahajan S, Sehrawat TS, et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. NatMed [Internet]. [Citado el 22 de junio de 2021]; 2020;26(7):1017–32. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41591-020-0968-3>
4. McElvaney OJ, McEvoy NL, McElvaney OF, Carroll TP, Murphy MP, Dunlea DM, et al. Characterization of the inflammatory response to severe COVID-19 illness. Am J Respir Crit Care Med [Internet]. 2020;202(6):812–21. [Citado el 22 de junio de 2021]; Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.202005-1583OC>

5. Ahmed H, Patel K, Greenwood DC, Halpin S, Lewthwaite P, Salawu A, et al. Long-term clinical outcomes in survivors of severe acute respiratory syndrome and Middle East respiratory syndrome coronavirus outbreaks after hospitalization or ICU admission: A systematic review and meta-analysis. *J RehabilMed* [Internet]. [Citado el 22 de junio de 2021]; 2020;52(5):jrm00063. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2340/16501977-2694>
6. Frías-Guerrero I, Ocaña-Gutiérrez VR. Revisión sistemática cualitativa acerca de la cronicidad de síntomas de COVID-19 [Tesis de pregrado]. Universidad Nacional de Piura; 2021. Disponible en: <https://repositorio.unp.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12676/2667/MHUM-FRI-GUE-2021.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
7. Centro De Recursos Para el Coronavirus UJF, editor. Tablero de instrumentos del Centro de Ciencia e Ingeniería de Sistemas (CSSE) de la Universidad Johns Hopkins (JHU)
8. Carvajal De Carvajal AC, Parra A, Fernández Silano M, Barrios Briceño MM, Rojas Rosales M, Cuadra Sánchez C, et al. Nuevo coronavirus (SARS-CoV-2): una amenaza global. *Med interna* [Internet]. [Citado el 28 de junio de 2021]; 2020;36(1):3-1. Disponible en: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2020/07/1102997/536-1034-1-sm.pdf>
9. Halpin SJ, McIvor C, Whyatt G, Adams A, Harvey O, McLean L, et al. Postdischarge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: A cross-sectional evaluation. *J Med Virol* [Internet]. [Citado el 28 de junio de 2022]; 2021;93(2):1013–22. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/jmv.26368>
10. Carfi A, Bernabei R, Landi F, Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA* [Internet]. [Citado el 28 de junio de 2022]; 2020;324(6):603–5. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.12603>
11. Garrigues E, Janvier P, Kherabi Y, Le Bot A, Hamon A, Gouze H, et al. Post-discharge persistent symptoms and health-related quality of life after hospitalization for COVID-19. *J Infect* [Internet]. [Citado el 28 de junio de 2022]; 2020;81(6): e4–6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2020.08.029>
12. Carvalho-Schneider C, Laurent E, Lemaiguen A, Beauflis E, Bourbao-Tournois C, Laribi S, et al. Follow-up of adults with noncritical COVID-19 two months after symptom onset. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. [Citado el 28 de junio de 2022]; 2021;27(2):258–63. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2020.09.052>
13. Sørensen AIV, Spiliopoulos L, Bager PM, Nielsen NM, Hansen JV, Koch A, et al. Post-acute symptoms, new onset diagnoses and health problems 6 to 12 months after SARS-CoV-2 infection: a nationwide questionnaire study in the adult Danish population [Internet]. [Citado el 28 de junio de 2022]; bioRxiv. 2022. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1101/2022.02.27.22271328>
14. Toraldo DM, Satriano F, Rollo R, Verdastró G, Imbriani G, Rizzo E, et al. COVID-19 IgG/IgM patterns, early IL-6 elevation and long-term radiological sequelae in 75 patients hospitalized due to interstitial pneumonia followed up from 3 to 12 months. *PLoS One* [Internet]. [Citado el 28 de junio de 2022]; 2022;17(2):e0262911. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0262911>
15. Huang C, Huang L, Wang Y, Li X, Ren L, Gu X, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet* [Internet]. [Citado el 28 de junio de 2022]; 2021;397(10270):220–32. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32656-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32656-8)
16. Tenforde MW, Kim SS, Lindsell CJ, Billig Rose E, Shapiro NI, Files DC, 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* [Internet]. [Citado el 28 de junio de 2022]; 2020;69(30):993–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6930e1>
17. Chen C, Hauptert SR, Zimmermann L, Shi X, Fritsche LG, Mukherjee B. Global prevalence of post-acute sequelae of COVID-19 (PASC) or long COVID: A meta-analysis and systematic review [Internet]. [Citado el 28 de junio de 2022]; bioRxiv. 2021. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1101/2021.11.15.21266377>
18. Davis HE, Assaf GS, McCorkell L, Wei H, Low RJ, Re'em Y, et al. Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. *EclinicalMedicine* [Internet]. 2021;38(101019):101019. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.101019>
19. Desai AD, Lavelle M, Boursiquot BC, Wan EY. Long-term complications of COVID-19. *Am J Physiol Cell Physiol* [Internet]. [Citado el 10 de junio de 2022]; 2022;322(1):C1–11. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1152/ajpcell.00375.2021>
20. Proal AD, VanElzakker MB. Long COVID or post-acute sequelae of COVID-19 (PASC): An overview of biological factors that may contribute to persistent symptoms. *Front Microbiol* [Internet]. [Citado el 10 de junio de 2022]; 2021;12:698169. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fmicb.2021.698169>
21. Alarcón-Rodríguez J, Fernández-Velilla M, Ureña-Vacas A, Martín-Pinacho JJ, Rigual-Bobillo JA, Jaureguizar-Oriol A, et al. Manejo y seguimiento radiológico del paciente post-COVID-19. *Radiol (Engl Ed)* [Internet]. [Citado el 11 de junio de 2022]; 2021;63(3):258–69. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rx.2021.02.003>
22. Osuchowski MF, Winkler MS, Skirecki T, et al. The COVID-19 puzzle: deciphering pathophysiology and phenotypes of a new disease entity. *Lancet Respir Med*. [Internet]. [Citado el 19 de septiembre de 2021]; 2021;9(6):622–642. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00218-6](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00218-6)