

**UNIVERSIDAD DE CIENCIAS
Y ARTES DE CHIAPAS**
**FACULTAD DE CIENCIAS ODONTOLÓGICAS Y SALUD
PÚBLICA**
SUBSEDE VENUSTIANO CARRANZA

TESIS
**SINTOMAS A LARGO PLAZO DE LA
COVID-19, ¿SECUELAS O UN NUEVO
PADECIMIENTO?: UNA REVISION
BIBLIOGRAFICA.**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
LICENCIADA EN FISIOTERAPIA

PRESENTA

**YOSELIN ESTEFANIA GUTIERREZ
FLORES**

ANDREA BERENICE VAZQUEZ PANIAGUA



Venustiano Carranza, Chiapas, 15 de febrero del 2023.

**UNIVERSIDAD DE CIENCIAS
Y ARTES DE CHIAPAS**

**FACULTAD DE CIENCIAS ODONTOLÓGICAS Y SALUD
PÚBLICA
SUBSEDE VENUSTIANO CARRANZA**

TESIS

**SINTOMAS A LARGO PLAZO DE LA
COVID-19, ¿SECUELAS O UN NUEVO
PADECIMIENTO?: UNA REVISION
BIBLIOGRAFICA.**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
LICENCIADA EN FISIOTERAPIA

PRESENTA
**YOSELIN ESTEFANIA GUTIERREZ
FLORES**

ANDREA BERENICE VAZQUEZ PANIAGUA

DIRECTOR DE TESIS
DR. LUIS ÁNGEL DE JESUS TERÁN ORTIZ

ASESORES DE TESIS
**MTRA. BI-NISA JAZMÍN CASTILLO
MANCILLA**

Venustiano Carranza, Chiapas, 15 de Febrero del 2023.





UNIVERSIDAD DE CIENCIAS Y ARTES DE CHIAPAS
SECRETARÍA GENERAL
DIRECCIÓN DE SERVICIOS ESCOLARES
DEPARTAMENTO DE CERTIFICACIÓN ESCOLAR
AUTORIZACIÓN DE IMPRESIÓN

Venustiano Carranza, Chiapas
06 de junio 2023

C. Yoselin Estefanía Gutiérrez Flores

Pasante del Programa Educativo de: Licenciatura en fisioterapia

Realizado el análisis y revisión correspondiente a su trabajo recepcional denominado:

"Síntomas a largo plazo de la COVID 19 ¿SECUELAS O UN NUEVO PADECIMIENTO?"

Una revisión bibliográfica"

En la modalidad de: TESIS PROFESIONAL

Nos permitimos hacer de su conocimiento que esta Comisión Revisora considera que dicho documento reúne los requisitos y méritos necesarios para que proceda a la impresión correspondiente, y de esta manera se encuentre en condiciones de proceder con el trámite que le permita sustentar su Examen Profesional.

ATENTAMENTE

Revisores

Mtro. Darinel Ramírez Aguilar

Mtra. Bi-Nisa Jazmín Castillo Mancilla

Lic. Edilberto Morales Hernández

Firmas:

Ccp. Expediente



Pág. 1 de 1
Revisión 4

AGRADECIMIENTOS

Queremos agradecer al director de la tesis: Dr. Luis Ángel de Jesús Terán Ortiz, por el tiempo, apoyo, paciencia y confianza que nos brindó desde el primer día hasta el final de este trabajo de investigación; a nuestra asesora la Mtra. Bi-Niza Jazmín Castillo Mancilla, por orientarnos en cada paso de la investigación y a nuestros revisores al Mtro. Darinel Ramírez Aguilar y al Lic. Edilberto Morales Hernández, por su buena disposición.

Agradecemos a la facultad de ciencias odontológicas y salud pública de la UNICACH, SUBSEDE Venustiano Carranza por ser la casa de estudios que nos ayudó a formarnos como Licenciados en Fisioterapia.

Damos gracias a Dios, a nuestra familia, a nuestros padres que son el pilar fundamental de nuestras vidas, a nuestros hermano(a)s y amigo(a)s que nos apoyaron y nos motivaron en el proceso de nuestra formación como profesionales de la salud.

A todos, Muchas Gracias.

Síntomas a largo plazo de la COVID-19, ¿secuelas o un nuevo padecimiento?: una revisión bibliográfica

ÍNDICE

1. Línea del tiempo.....	10-16
2. Introducción.....	17-31
3. Planteamiento del problema.....	32-34
4. Justificación.....	35
5. Objetivos.....	36
5.1 Objetivos Generales	
5.2 Objetivos Específicos	
6. Marco teórico.....	37
6.1 Síndrome respiratorio agudo severo.....	37-38
6.2 Síndrome respiratorio del Medio Oriente.....	38-39
6.3 Morfología.....	39
6.4 SARS-CoV-2.....	40
6.4.1 Etiología.....	40
6.4.2 Fisiopatología.....	41
6.4.3 Replicación.....	41-42
6.4.4 Respuesta Inflamatoria.....	42-43
6.4.5 Epidemiología.....	43-44
6.4.6 Patogénesis.....	44-47

6.4.7 Manifestaciones clínicas.....	47
6.4.8 Periodo de incubación.....	47-48
6.4.9 Sistema cardiovascular.....	49
6.4.10 Sistema nervioso.....	50
6.4.11 Sistema respiratorio.....	50-51
6.4.12 Sistema digestivo.....	51-52
6.4.13 Sistema musculoesquelético.....	52-53
6.4.14 Sistema oftalmológico.....	53-54
6.4.15 Sistema otorrinolaringológico.....	54-55
6.4.16 Sistema inmunitario.....	55-56
6.4.17 Sistema tegumentario.....	56-57
7. Artículos que lo empezaron a describir como una nueva complicación	
7.1 Definición de síntomas post-covid (post COVID agudo, COVID prolongado, post COVID persistente): una clasificación integradora.....	58-63
7.2 Long COVID: un problema en evolución con un gran impacto.....	64-65
7.3 Síndrome COVID crónico: necesidad de una terminología médica adecuada para COVID largo y transportadores de larga distancia por COVID.....	66

7.4 COVID persistente ¿es en realidad una encefalomiелitis mialgia?, revisión bibliográfica y consideraciones.....	67-69
7.5 Incidencia coocurrencia y evolución de características de COVID prolongado: un estudio de cohorte retrospectivo de 6 meses de 273,618 sobrevivientes de COVID-19.....	70-71
7.6 Síntomas persistentes posteriores al alta y calidad de vida relacionada con la salud después de la hospitalización por COVID-19.....	72-73
7.7 COVID-19: ¿De una enfermedad aguda a una crónica? posibles consecuencias para la salud a largo plazo.....	74-77
7.8 Carga de síntomas POST COVID-19: ¿Qué es el COVID 19 prolongado y cómo debemos manejarlo?.....	78-80
8. Artículos recientes que lo definen como síndrome post COVID	
8.1 Long COVID: definición actual.....	81-82
8.2 Guía NICE sobre COVID largo.....	83
8.3 Long COVID: una descripción general.....	84-88
8.4 Long COVID: las narrativas de la enfermedad.	89-90
8.5 Síndrome de COVID largo: aspectos generales.....	91-94
8.6 COVID a largo plazo ¿Efectos a largo plazo?.....	95-97
8.7 Secuelas post agudas del síndrome de SARS-CoV-2 sólo el comienzo.....	98-100
8.8 Caracterización de COVID largo: una revisión sistemática viva.....	101-102

8.9 El síndrome post agudo de covid-19 (Long COVID)	103
8.10 Definición de caso clínico de condición post covid-19 por consenso de DELPHI	104-108
8.11 Manifestaciones neurológicas y secuelas a largo plazo en pacientes hospitalizados con covid-19	109-110
8.12 Caracterización del COVID prolongado en una cohorte internacional: 7 meses de síntomas y su impacto	111-119
8.13 Secuelas clínicas de los sobrevivientes de COVID-19 en Wuhan, China: un estudio longitudinal de un solo centro	120-123
8.14 Secuelas respiratorias y neurológicas a largo plazo de COVID-19	124-127
8.15 Consecuencias a los 6 meses de covid-19 en pacientes dados de alta en el hospital: un estudio de cohorte	128-129
8.16 Síntomas en pacientes recuperados de COVID-19	130-131
8.17 COVID prolongado: una percepción más profunda	132-135
8.18 Predictores clínicos de covid-19 largo y fenotipos de covid-19 leve en un centro de atención terciaria en India	136-138
8.19 Síndrome post COVID: un estudio de cuestionario de un solo centro en 1007 participantes recuperados de COVID-19	139-143
8.20 Síndrome de COVID prolongado	144-145
8.21 Prevalencia de síntomas posteriores al covid-19 en sobrevivientes de covid-19 hospitalizados y no hospitalizados: una revisión sistemática y un metaanálisis	146-149

8.22	Síntomas persistentes después de covid-19: un estudio cualitativo de 114 pacientes con “COVID prolongado” y borrador de principios de calidad para los servicios.....	150-153
8.23	Convulsión post- COVID una característica de “Long COVID”	154-155
8.24	COVID largo en una cohorte prospectiva de pacientes aislados en el hogar.....	156-158
8.25	Síndrome inflamatorio post- COVID 19 que se manifiesta como estado epiléptico refractario.....	159-162
8.26	Infección por SARS-CoV-2: implicaciones para la salud sexual y reproductiva una declaración de posición de la asociación española de andrología, medicina sexual y reproductiva.....	163-164
8.27	Long COVID y menopausia: se debe de considerar el importante papel de las hormonas en Long COVID.....	165-166
8.28	Enfermedad por coronavirus largo entre las personas que viven con el VIH en el oeste de la India: un estudio observacional.....	167-170
8.29	COVID prolongado en niños y adolescentes.....	171-172
8.30	Pediátrico largo COVID ¿un fenómeno que se pasó por alto?.....	173-174
9.	Discusiones.....	175
10.	Conclusiones.....	175-183
11.	Cronograma de Actividades.....	184-185
12.	Bibliografías.....	186-238

LÍNEA DEL TIEMPO

2019-2020

- 31 DE DICIEMBRE 2019: China anuncia un brote de 27 casos con neumonías de etiología desconocida.
- 09 DE ENERO 2020: Identificación de un nuevo coronavirus.
- 11 y 12 DE ENERO 2020: Se reporta la primera defunción por la enfermedad y se hace público el nuevo genoma de “CoV 2019”.
- 13 DE ENERO 2020: Primer caso reportado en el extranjero (Tailandia).
- 15 DE ENERO 2020: Primer caso registrado en las Américas en Estados Unidos.
- 30 DE ENERO 2020: la OMS declara una emergencia de salud pública por este nuevo virus.
- 27 DE FEBRERO 2020: Primer caso de COVID-19 en México.
-----58 DÍAS DE LA PANDEMIA-----
- 11 DE MARZO 2020: La OMS hace la declaración oficial de una pandemia.
- 14 de MARZO 2020: Consejo educativo nacional toma decisión para cerrar de forma temporal las actividades escolares
- 18 DE MARZO DE 2020: Se registra la primera defunción por COVID-19 en México.
- 23 DE MARZO 2020: La secretaría de salud inaugura una medida sanitaria llamada jornada nacional de sana distancia.
- 01 DE ABRIL 2020: México entra en la fase 3 de la pandemia y se declara el país en estado de emergencia.
- 13 DE MAYO 2020: Se anuncia el “regreso a la nueva normalidad”.

- 30 DE MAYO 2020: Protesta en las calles de Washington D.C., Estados Unidos. (Black Lives Matter).
- 01 DE JUNIO 2020: Inicia el retorno de actividades esenciales.
- 09 DE OCTUBRE 2020: La Organización Panamericana de la Salud (OPS) declaró una alerta epidemiológica por la ola de brotes por COVID-19.
- 02 DE NOVIEMBRE DE 2020: En México se celebra el día de muertos, dicha celebración eleva el número de contagios.
- DICIEMBRE 2020-FEBRERO 2021: Vacunación al personal de salud de primera línea (Etapa 1 de vacunación)
- 12 DE DICIEMBRE 2020: La ciudad de México cierra la Basílica de Guadalupe, se montaron operativos en vialidades de la capital y en las entradas de las carreteras para impedir el paso a las caravanas con peregrinos.
- 24 DE DICIEMBRE 2020: La celebración de la Navidad, reactiva una ola de contagios.

2021

- 11 DE ENERO 2021: Inicia ciclo escolar 2020-2021.
- 21 DE ENERO 2021: México registra el mayor número de casos incidentes, al sumar 22 mil 339.
- 23 DE ENERO 2021: 1ra aplicación vacuna a personal educativo en Campeche
- FEBRERO 2021-MAYO 2021: Vacuna a persona de 60 años y más (Etapa 2 de vacunación)
- 03 DE FEBRERO 2021: Inicia registro de vacunación contra COVID 19 para adultos mayores

- 09 DE FEBRERO: En base a la medición epidemiológica los casos activos de COVID 19 son menores (66,037 casos registrados, personas con inicio de signos y síntomas de COVID 19) por aumento de la vacunación
- 10 DE FEBRERO 2021: Se recomienda la vacuna de AstraZeneca a los adultos mayores, se tiene una mayor eficacia con un intervalo de 8 a 12 semanas entre la primera y segunda dosis.
- 12 DE FEBRERO 2021: El estado de Chiapas es el único estado en verde.
- 15 DE FEBRERO: En base a la medición epidemiológica continua la disminución de casos activos de COVID 19 (56,691 casos registrados, personas con inicio de signos y síntomas de COVID 19)
- 16 DE FEBRERO 2021: Los estados de Nuevo León y Tamaulipas suspenden la vacunación debido a la condición climática.
- 20 DE FEBRERO 2021: 0 entidades con más del 70% de ocupación de camas con ventilador.
- 22 DE FEBRERO 2021: 2do. pico epidémico
- 24 DE FEBRERO 2021: 100% de primeras dosis aplicadas al personal educativo y adultos mayores. Inicia aplicación de la vacuna Sputnik V en Iztacalco, Tláhuac, Xochimilco y CDMX. Inició vacunación en todas las entidades.
- MAYO 2021-JUNIO 2021: Vacuna a personas de 50 a 59 años (Etapa 3 de vacunación)
- 08 DE MARZO 2021: 0 casos en el estado de Chiapas.
- 11 DE MARZO 2021: Continúa descendiendo los números de casos activos por la enfermedad de COVID 19 (46,388 casos registrados, personas con inicio de signos y síntomas de COVID 19)
- 12 DE MARZO 2021: La comisión federal para la protección contra riesgos sanitarios en el país autorizó la indicación de uso de emergencia el medicamento remdesivir en el

país para pacientes confirmados con COVID-19 con menos de 07 días de haber iniciado con los síntomas y/o alguna comorbilidad.

Campeche, Sonora y Chiapas estados en verde, 21 estados en amarillo y 8 en naranja.

- 22 DE MARZO 2021: Liberación de la vacuna Convidicea, Cansino (primera vacuna de una sola dosis), arribaron 940,470 dosis.
- 23 DE MARZO 2021: Pronto inicio de las vacaciones de Semana Santa, se recomienda visitar coronavirus.gob.mx para unas vacaciones seguras y evitar una tercera ola
- 28 DE MARZO 2021: Inicia la Semana Santa. 10,823,845 total de dosis recibidas desde el 23 de diciembre del 2020.
- 30 DE MARZO 2021: Ciudad de México registra la mayor parte de los casos acumulados del país y representa por sí sola el 27%. Exceso de defunciones asociado con COVID-19-análisis nacional preliminar.
- 31 DE MARZO 2021: En base a los datos epidemiológicos son 32,775 casos activos registrados (número más bajo desde el inicio de la pandemia)
- 07 DE ABRIL 2021: México es uno de los países en la lista de la Organización Mundial de la Salud (OMS) identificados con la variante de preocupación B.1.1.7 y variante P.1; al igual que cuenta con 146 detecciones con la variante de interés B.1.429 + B.1.427, 18 detecciones con la variante P.2 y 1 detención con la variante B.1.526
- 30 DE ABRIL 2021: Chiapas es el único estado sin pacientes activos con covid-19. 502,630 dosis aplicadas de cansino. Conferencia de las medidas implementadas en el Estado de Chiapas.
- 11 DE MAYO 2021: Pre-registro de vacunación para mujeres embarazadas mayores de 18 años
- 12 DE MAYO 2021: Las vacunas son seguras para personas embarazadas.

- 13 DE MAYO 2021: La OMS confirma 2,495,702 casos confirmados de COVID 19 en América (en los últimos 14 días)
- 14 DE MAYO 2021: programa de tele consulta. Entrenamiento continuo sobre manejo clínico “México contra COVID-19” (covidUTI)
- 22 DE MAYO 2021: Chiapas presenta 01 caso activo
- JUNIO 2021-JULIO 2021: Vacuna a persona de 40 a 49 años (Etapa 4 de vacunación)
- JULIO 2021-DICIEMBRE 2021: Vacuna a persona de 18 años a 39 años (Etapa 5 de vacunación)
- 01 DE JULIO 2021: Incremento de 1.5% de casos activos estimados (40,965 casos)
- 09 DE JULIO 2021: En base a la medición epidemiológica los casos activos estimados de COVID 19 aumentó a 2.1% (56,907 casos)
- 10 DE JULIO 2021: Inician las Vacaciones de Verano.
- 12 DE JULIO 2021: Un total de 50.817.979 dosis aplicadas reportadas de vacunas.
- 13 DE JULIO 2021: Tercera ola de COVID 19,
- 22 DE JULIO 2021: 100.687 (3.5) casos activos estimados por COVID-19 en México,
- 23 DE JULIO 2021: Casos activos estimados 107,963 (3.7%).
- 29 DE JULIO 2021: Aumento de casos activos estimados 124,688 (4.1%),
- 12 DE AGOSTO 2021: 1.031.029 dosis aplicadas reportadas al día en México.
- 13 DE AGOSTO 2021: En base a la medición epidemiológica son 153,081 (4.7%) casos activos estimados
- 29 DE AGOSTO 2021: La curva epidemiológica disminuye en los números de casos activos estimados 122,890 (3.4%)
- 30 DE AGOSTO 2021: Inicio de ciclo escolar; la reanudación de las actividades educativas es graduales dependiendo del semáforo epidemiológico.

- 02 DE SEPTIEMBRE 2021: 103.296.665 total de dosis recibidas desde el 23 de diciembre de 2020.
- 13 DE SEPTIEMBRE 2021: Disminuye la curva epidemiológica son 82,203 (2.2%) casos activos estimados
- 15 DE SEPTIEMBRE 2021: Día de la Independencia de México
- 01 DE OCTUBRE DEL 2021: Pre- registro para la vacuna contra COVID 19 para adolescentes
- 03 DE OCTUBRE 2021: Disminuye los casos activos estimados a 54,824 (1.4%)
- 31 DE OCTUBRE 2021: La curva epidemiológica desciende a 26,915 casos activos estimados (0.7%)
- 01 - 02 de NOVIEMBRE 2021: Día de Muertos
- 12 DE DICIEMBRE DE 2021: Fiesta a la Virgen María, millones de personas acuden a la basílica de Guadalupe para reanudar el culto suspendido por la pandemia
- 20 al 31 DE DICIEMBRE DEL 2021: Vacaciones de Invierno
- 25 DE DICIEMBRE: Navidad
- 31 DE DICIEMBRE DEL 2021: Fiesta de Fin de Año

2022

- ENERO 2022-MARZO 2022: Vacuna a adolescentes de 12 a 17 años (Etapa 6 de vacunación)
- 03 DE ENERO 2022: Regreso a clases presenciales
- 12 DE ENERO 2022: Cuarta ola de COVID 19 superior a la Tercer ola por variante Ómicron
- 13 DE ENERO 2022: Aumento de la curva epidemiológica con 257,283 casos activos estimados (5.7%)

- 15 DE ENERO 2022: La curva epidemiológica asciende a 314,065 casos activos estimados (6.8%)
- 01 DE FEBRERO 2022: La curva epidemiológica desciende a 223,958 casos activos estimados de COVID 19 (4.3%)
- 07 DE FEBRERO 2022: Son 156,916 casos activos estimados de COVID 19 (2.9%)
- 27 DE FEBRERO 2022: Los números de casos activos estimados de COVID 19 desciende a 50,710 (0.8%)
- 11 DE ABRIL 2022: Inicia de las vacaciones de semana santa
- JUNIO 2022: Vacuna a niños de 5 a 11 años (Etapa 7 de vacunación)
- 29 DE JULIO 2022: Inicio de las vacaciones de verano
- 29 DE AGOSTO 2022: Inicio del ciclo escolar

INTRODUCCIÓN

La última pandemia grave ocurrió en 1920, la de la Gripe Española, se podría asegurar, que ya no queda ningún sobreviviente que cuente de primera mano esa experiencia.

La del COVID 19, que inició en el 2019 nos tomó por sorpresa, sin preparación alguna y nos tuvimos que enfrentar a esta pandemia, desconociendo todo sobre el comportamiento del virus SARS-COV-2 en el humano, con una contagiosidad sin precedente, que en pocos meses avanzó por todo el planeta, además al principio, con una mortalidad muy preocupante.

A casi tres años de esta experiencia, todavía quedan muchas lagunas acerca del coronavirus, lo que se ha visto es que no se comporta como los virus anteriores.

Virus

“Los virus son las entidades biomoleculares dominantes en el planeta Tierra y muestran una diversidad genética muy superior a la que presentan todas las formas de vida celulares conocidas. A pesar de los conocimientos obtenidos acerca de las propiedades moleculares de los virus y de cómo secuestran la maquinaria celular para multiplicarse y propagarse, causando enfermedades de gran importancia clínica como el VIH o el ébola, y ahora el COVID-19.” Así inicia Sergio Ortega del Campo en su trabajo: El Origen de los Virus, Encuentros en La Biología, VOL. XIII. No.173, 26-30 (2020).

Entre los reinos animal y mineral, existe un espacio donde se encuentran entes difíciles de clasificar, pues no pertenecen absolutamente a ninguno de los reinos anteriores, ahí encontramos a los priones, viroides y priones.

Por su naturaleza química, los priones forman un grupo diferente, pues están constituidos por proteínas, que tienen cierta actividad como de enzima, provocando la alteración de proteínas

normales de un ser vivo, causando con esto una enfermedad letal. Tenemos varios ejemplos en 1986, hubo en el Reino Unido, una epidemia de la Encefalopatía Espongiforme, una variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, en el ganado vacuno, que provocó el sacrificio de una cantidad enorme de ganado vacuno, se cerraron fronteras para estos productos en toda Europa, ya que contagió a algunos humanos. En el año 2000 hubo unos brotes por España. No se conoce a detalle la patogénesis en esta enfermedad.

El segundo grupo, están relacionados en el sentido que la principal molécula infectante, es una nucleoproteína, y quizá estemos ante el mismísimo origen de la vida, pues son las estructuras más simples que existen.

Los Viroides tienen las siguientes características:

Son RNAs circulares de tan solo 250-400 nucleótidos, un tamaño diez veces inferior al del menor genoma viral caracterizado.

Carecen de capacidad de codificar proteínas mientras que todos los virus codifican al menos una y frecuentemente varias proteínas propias, y

Causan síntomas similares a los inducidos por virus en plantas de relevancia económica, tanto herbáceas (papa, tomate y algunas ornamentales), como leñosas (cítricos, vid, aguacate, palmera cocotera y ciertos frutales templados). Muchas de estas enfermedades están distribuidas en todo el mundo.

(Viroides: lecciones y perspectivas de los últimos treinta años de investigación sobre estos pequeños RNAs infecciosos y las enfermedades que inducen. Ricardo Flores Pedauyé. PHYTOMA ESPAÑA, No. 233, noviembre 2011, 46-47.)

Finalmente, los virus son entidades difíciles de clasificar, pues como ya se dijo, están en el límite de lo vivo y lo no vivo, ya que se trata de material nucleico, dos o tres proteínas estructurales y dos o tres enzimas, una membrana en la que se incrustan las proteínas y en ocasiones azúcares. Por sí solos no pueden multiplicarse, que en este caso es la replicación. Pero como no están vivos, son sólo moléculas, pueden durar potencialmente infectantes muchísimo tiempo, mientras no haya algún factor o condición que desnaturalice su estructura química. Algunos son muy estables y soportan temperaturas bastante elevadas, como el virus de la hepatitis B.

Para clasificarlos, se considera su tamaño, forma, existencia de envoltura externa, tipo de nucleico (DNA o RNA) y si es de una cadena o de dos.

Ejemplos de virus de RNA, patógenos a humanos, tenemos: Retroviridae, como el causante del SIDA, el Coronaviridae, como el SARS-Cov-2 que nos ocupa en este trabajo, el Bunyaviridae, causante de una encefalitis, el Orthomyxo-viridae, causante de la influenza.

Ejemplos de virus de DNA: está la familia *Herpesviridae*, a la que pertenecen: *Moluscipoxvirus* causante del molusco contagioso; el *Herpes Simple*, Herpes simple 1 y 2; *virus de la varicela*, varicela zóster; *citomegalovirus*, citomegalovirus humano; *Linfocriptovirus*, virus de Epstein-Barr.

Virus ADN no envuelto de doble o simple cadena:

Adenoviridae, mastadenovirus, adenovirus humano.

Papoviridae, virus del papiloma, virus del papiloma humano.

Poliomavirus, virus BK y JC humanos

Hepadnaviridae, virus de la Hepatitis B

Parvoviridae, parvovirus, Parvovirus B19

(Infecciones víricas, M. Sánchez Conde. Medicina (Madrid). 2010 junio; 10(59): 4061–4069.)

No se sabe cuándo surgieron los virus en la evolución, obviamente no hay fósiles, pero lo que sí se sabe es que están sometidos a las mismas fuerzas evolutivas que las células (mutación, deriva genética, selección y migración) y sus genomas pueden experimentar procesos complejos de evolución.

Actualmente se estudian las secuencias del ARN, pues deben ser los más antiguos, buscando genes o secuencias ancestrales, sobre todo de la ARN polimerasa, dependiente del ARN, es decir la que, por lógica, debió ser la primera enzima como requisito.

https://cidta.usal.es/cursos/biologia/modulos/Curso/uni_01/u1c5s5.htm#Anchor1

Esto sería el equivalente de fósiles virales, es más el origen de los virus, está íntimamente ligado al origen de la vida misma. Pues existe una corriente que plantea, que alguno de los virus primigenios, adquirieron más enzimas y de esta manera empezar a tener reacciones químicas en cadena, que en esencia es la vida de un unicelular.

Patogénesis.

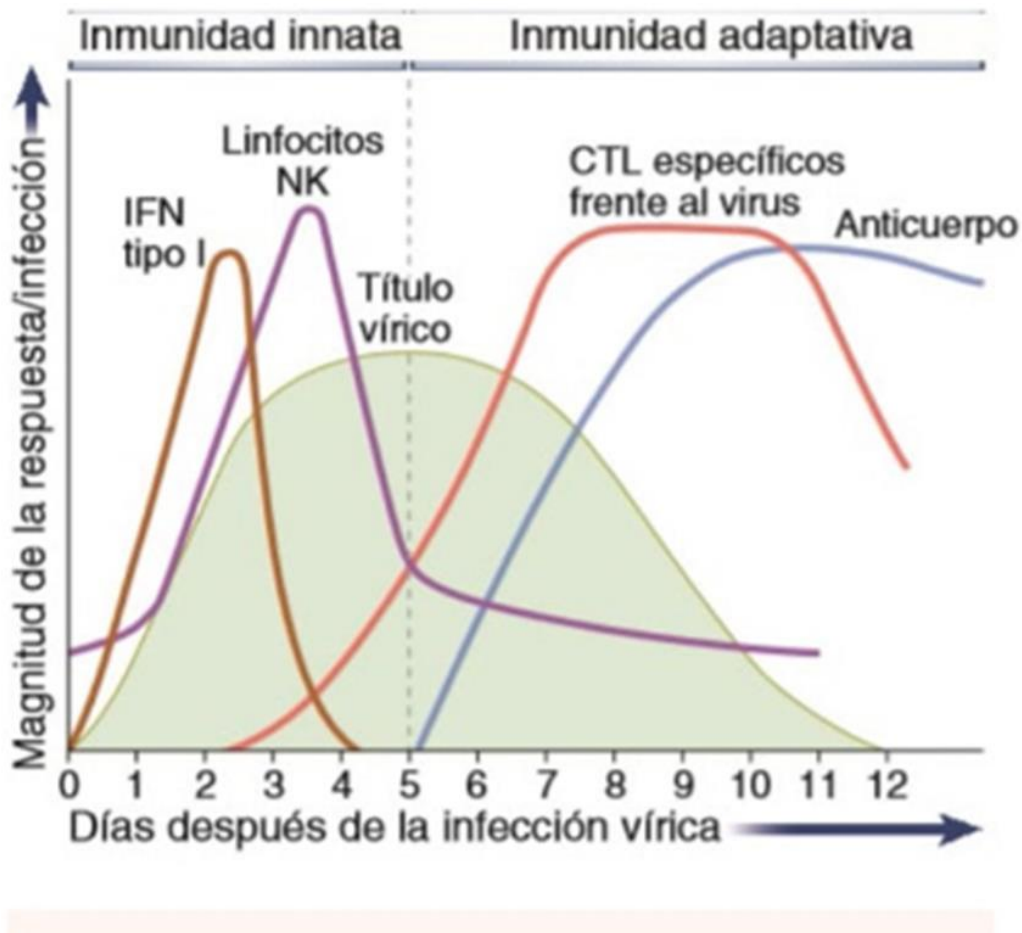
Los virus para enfermar es imprescindible penetrar a las células del huésped. Para ello debe haber un “reconocimiento” entre un receptor celular y alguna proteína viral, en el caso del SARS-COV-2 son las proteínas especiales de sus espigas y el receptor el ACE-2 (enzima convertidora de la angiotensina 2). Esta especificidad es lo que hace específicos a los virus de sus blancos. En condiciones habituales los virus de los animales, son específicos de estos animales, es necesario que a través de mutaciones la proteína de la espiga viral, se haga

compatible con un receptor humano, para que ahora este virus “salte” al humano y sea capaz de enfermarlo.

Una vez dentro del organismo, el virus es enfrentado por los sistemas inespecíficos de defensa del organismo, o inmunidad innata, son los mecanismos más primitivos en la evolución, pero tienen el defecto que no son muy específicos y por tanto no muy eficaces. En la figura siguientes estos mecanismos están representados por IFN I (Interferón I) y los linfocitos NK (Natural Killer).

Después de una semana o más días, cuando aparecen las CTL (Linfocitos T Citotóxicos) y los anticuerpos, la respuesta inmune acaba con los virus, como se puede apreciar en la curva verde que al inicio sube y luego desciende.

Mientras ocurre lo anterior, los virus penetran en las células que tienen el receptor ACE-2, prácticamente todas las células del organismo tienen este receptor, en diferentes cantidades. Esta diferencia se traduce que algunos órganos sufran más o menos daños. Por ejemplo, en la lengua (papilas gustativas) y garganta estos receptores son muy abundantes, lo que explica la pérdida del sentido del gusto, o bien el aparato respiratorio o el tejido renal, que son los órganos blanco principales.



Obtenido: <https://www.elsevier.com/es-es/connect/medicina/inmunidad-contra-los-virus-y-sus-mecanismos-de-evasion>

Una vez que penetra la célula, el virus “secuestra” las enzimas celulares necesarias para replicar su RNA viral, muchas copias; simultáneamente se sintetizan sus proteínas y arman a nuevas partículas virales, las que son vertidas al compartimento extracelular, en este proceso la célula infectada puede morir, aunque no necesariamente. Es la forma en la que el virus hace daño al huésped. Durante el proceso induce la producción de linfocinas que a su vez desencadenan varias reacciones cuyo propósito es confinar y eliminar al virus intruso, pero si las reacciones

están desordenadas, estas reacciones, lejos de ser protectoras, se convierten por sus resultados en otra forma de agresión al huésped, y que en algunas ocasiones resultaron en la muerte.

Se desconoce a qué factores se debía que la severidad de la infección fuera tan variable, desde una forma asintomática a una mortal, es obvio que, si la persona ya tenía algunos padecimientos, estos aumentaban la vulnerabilidad.

Se consideraron varios factores como la edad, la hipertensión arterial, la diabetes, padecimientos renales, padecimientos hepáticos, autoinmunidades, inmunodeficiencias, etc. No dejando satisfechos a los expertos las conclusiones.

Puede atacar casi específicamente a pulmones, hígado, riñón, sistema nervioso central, dejando secuelas en estos sitios una vez recuperados de la infección inicial.

Otro hecho importante, que entre las variantes del SARS-COV-2, han mostrado variaciones en la contagiosidad, pero también en la letalidad, las variantes iniciales eran más letales y conforme ha evolucionado la pandemia, la letalidad pareciera que ha ido disminuyendo.

Respuesta Inmune.

Señales Extrañas

Dentro de las defensas contra agentes patógenos, dentro de los que se encuentran los virus, la más famosa o conocida, es la respuesta inmune. Es la respuesta más compleja, la más moderna dentro de la evolución, es específica y muy efectiva. Pero para ser específica, los anticuerpos han diseñado los sitios activos complementarios en forma, tamaño y cargas eléctricas a pequeñas porciones de las moléculas antigénicas (determinantes antigénicos). Es una respuesta inducida. El pequeño problema es que tarda algunos días en hacer esto, probablemente

demasiado tarde, si es que no hubiera otro mecanismo de defensa que se denomina innato, natural o inespecífico.

El inicio de la defensa, empieza con una reacción vascular llamada “inflamación”, que tiene cuatro signos característicos: calor, dolor, rubor y tumor. Actualmente sabemos que estos signos son inducidos por la acción de factores solubles, entre los que destacan las citocinas y las quimiocinas.

Las citocinas son proteínas que funcionan como señales que regulan tanto el crecimiento como la maduración de los diferentes tipos celulares que participan en el proceso inflamatorio; por su parte las quimiocinas también son proteínas cuya acción es atraer a las células del sistema inmune al sitio dañado, tanto las citocinas como las quimiocinas son reconocidas por receptores específicos que se encuentran en la membrana de los elementos celulares reclutados.

Las citocinas y las quimiocinas dan inicio al proceso inflamatorio al promover la dilatación y el incremento de la permeabilidad en los vasos sanguíneos, el aumento de la expresión de moléculas de adhesión en las paredes de estos vasos provoca que neutrófilos y monocitos se adhieran, y atraviesen activamente las paredes vasculares y migren al lugar de la agresión.

Al arribar al sitio lesionado, los monocitos se diferencian a macrófagos que junto con los neutrófilos inician el proceso fagocítico, paralelamente, los eosinófilos y basófilos liberan gránulos especializados que contienen productos citotóxicos. Esta combinación de mecanismos logra eliminar tanto a los microorganismos patógenos como al tejido agredido.

Esta respuesta denominada "celular o innata" se caracteriza por ser inmediata, ya que se desarrolla dentro de las primeras cuatro horas de detección de la presencia del agente patógeno o del daño tisular en el hospedero.

Ahora sabemos que una estrategia de reconocimiento que utiliza el sistema inmune innato involucra receptores membranales evolutivamente conservados denominados receptores tipo Toll (TLRs), estos receptores identifican moléculas que se encuentran en la superficie de patógenos o que son liberadas por tejido necrótico, por ejemplo: Los microorganismos expresan patrones moleculares que son específicos y rápidamente diferenciables de los del hospedero; éstos incluyen virus de ARN bicatenario o doble cadena (ARNdc); dinucleótidos de citosina y guanina metilados (CpG) comunes en el ADN bacteriano, pero escasos en el ADN de vertebrados; manoproteínas de hongos; glicolípidos de las micobacterias; lipoproteínas de bacterias y parásitos; ácidos lipoteicoicos de bacterias grampositivas y lipopolisacárido (LPS) de gramnegativas.

Estas moléculas que se interpretan como "señales de peligro" forman parte de un grupo denominado patrones moleculares asociados a daño (DAMPs por sus siglas en inglés) integrado por: los patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs por sus siglas en inglés) y las alarminas que son proteínas intracelulares liberadas por células necróticas. Así, la estimulación de los TLRs por moléculas DAMPs inducen la expresión de la gran mayoría de los genes involucrados en procesos inmunológicos de inmunidad innata entre los que destacan IL-1e IL6. Enfermedades como el choque séptico, la autoinmunidad y la aterosclerosis tienen una estrecha relación con el desequilibrio en la respuesta inflamatoria, entender la modulación de la inflamación es esencial para el diseño de nuevos tratamientos que mitiguen este tipo de patologías.

Receptores tipo TOLL

Estos receptores fueron descritos por Nusslein-Volhard en 1988, los denominó Toll que en alemán significa "extraordinario". El grupo de J.A. Hoffmann, demostró su involucramiento en

los mecanismos de defensa en la mosca de la fruta, cuando ésta carecía de estos receptores moría por hongos.

En el humano se describieron hasta 1997, los Receptores Toll, abreviados como TLRs, su cadena polipeptídica consta de tres partes: el dominio de reconocimiento de 550 a 980 aminoácidos, un dominio transmembranal, y el dominio intracelular de 200 aminoácidos.

Son 22 TLR's agrupados en 5 subfamilias:

NLR-A, NLR-B, NLR-C, NLR-P y NLRX.

La producción de citocinas proinflamatorias como TNF- IL-6 o IL-1 se considera como un marcador de la activación de los TLRs; la producción exacerbada de estos mediadores inflamatorios origina serios desórdenes sistémicos en el hospedero que lo pueden llevar a presentar el síndrome de falla orgánica múltiple e incluso la muerte, cabe mencionar que esta es la condición más común en pacientes críticos en las unidades de terapia intensiva a nivel mundial y que fue la causa de la muerte en muchos de los casos de COVID-19.

Como se puede ver, esta respuesta no identifica directamente al agente agresor, al coronavirus en este caso; sino lo detecta indirectamente a través de las modificaciones o daños que empieza hacer al infectar las células en el organismo. Es una respuesta sumamente rápida, pero inespecífica.

Esta falta de especificidad la hace un poco menos efectiva, pero es la primera respuesta, en algunos casos es suficiente, en otros, su acción da tiempo para que la respuesta inmune actúe.

Esta respuesta es más antigua en la evolución, es decir así empezó, la respuesta ya existe, con la entrada del patógenos sólo se activa una serie de compuestos que están inactivos. Se liberan una serie de compuestos que atraen algunas células y en otras las activan para llevar a cabo su

papel agresor a lo extraños. Estos compuestos también provocan cambios vasculares como la vasodilatación característica de la inflamación que es como se denomina la respuesta.

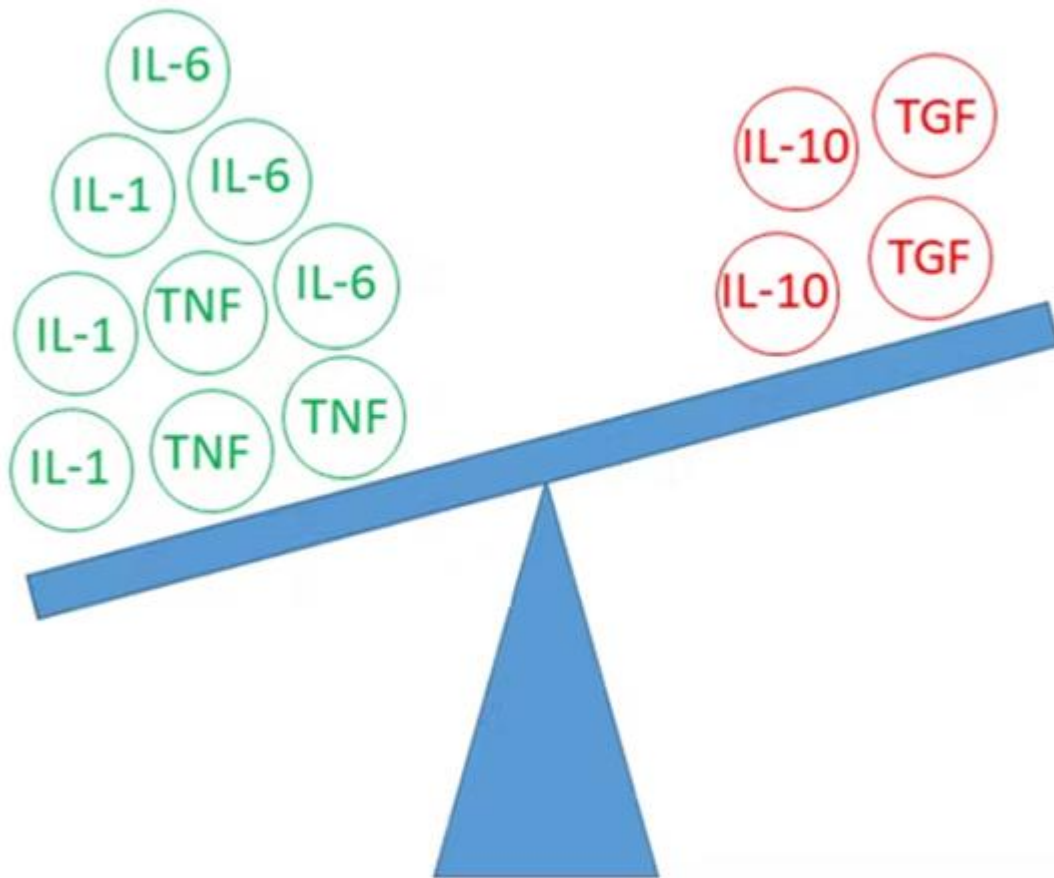
Esta respuesta tiene lugar en donde se encuentra el agente agresor, por ejemplo, en los pulmones, o en el hígado, o en sistema nervioso central, etc.

Las células que se atraen al sitio de la lesión van con la misión de fagocitar lo que detecten o esté marcado como DAMP o PAMP. En caso de que lo que encuentre sea muy grande y no lo pueda fagocitar, las células se rompen, estallan liberando sus enzimas digestivas. También se puede activar otro sistema que es el Complemento Hemolítico, que también es un sistema de enzimas que se activan secuencialmente en cascada, como las proteínas de la coagulación, estos sistemas funcionan así buscando la amplificación, pues una molécula es activada inicialmente, la segunda activa varias, las terceras, a su vez también varias moléculas, al final de la reacción de una molécula tenemos cientos de activadas. Estas moléculas también son enzimas que van a destruir membranas, y atraer más células fagocíticas.

Hay que recordar que son mecanismos inespecíficos, destruyen todo lo que está cerca, incluyendo tejidos propios, por eso requiere de una regulación muy importante. Es decir, existen también moléculas que tienen efectos antiinflamatorios. El problema que se vio en el COVID-19, pues se activaban todos los mediadores simultáneamente, sólo que predominan en número los inflamatorios, es lo que se denominó “Tormenta de citosinas” y que fue la causa de muerte en la gran mayoría de los casos mortales.

Citocinas proinflamatorias

Citocinas antiinflamatorias



Obtenido: <https://theconversation.com/tormenta-de-citoquinas-el-lado-oscuro-de-la-inflamacion-en-la-covid-19-15283>

Mutabilidad

Debido a que su material genético está constituido de ARN de una sola hebra, los hace muy inestables, muy cambiantes y evolucionan constantemente a medida que se producen mutaciones genéticas o la recombinación viral durante la replicación del genoma. Tomando como ejemplo el virus SARS-COV-2. Un linaje es un grupo de variantes de virus estrechamente relacionados desde el punto de vista genético derivados de un ancestro en común. Una variante tiene una o más mutaciones que la diferencian de las otras variantes del virus del virus original.

Un recombinante es una variante creada por la combinación de material genético de dos variantes diferentes. Tal como se preveía, se han documentado múltiples variantes del SARS-CoV-2 durante esta pandemia.

- El esquema de clasificación de variantes del SIG define cuatro clases de variantes del SARS-CoV-2:
 - Alpha (linajes B.1.1.7 y Q)
 - Beta (linajes B.1.35 y descendientes)
 - Gamma (linajes P.1 y descendientes)
 - Delta (linajes B.1.617.2 y AY)
 - Epsilon (B.1.43 y B.1.43)
 - Eta (B.1.52)
 - Iota (B.1.53)
 - Kappa (B.1.617.1)
 - 1.617.3
 - Mu (B.1.621, B.1.621.1)
 - Zeta (P.2)
 - Ómicron (linajes B.1.1.529, BA.1, BA.1.1, BA.2, BA.3, BA.4 y BA.5)

Las vacunas aprobadas y autorizadas para su uso en los Estados Unidos son efectivas contra la variante predominante que está circulando en los Estados Unidos y existen tratamientos efectivos disponibles. Los CDC siguen monitoreando todas las variantes que circulan en los Estados Unidos.

Inmunidad

Generalmente los virus nos enferman una sola vez, pues después de la primera infección provocan una respuesta inmune muy eficiente que evita las infecciones posteriores.

En este caso no es tan eficiente y se tienen dos fuentes de datos, para aseverar esto: los sobrevivientes a una infección y por otro lado los vacunados.

De los sobrevivientes a una infección, se pueden detectar títulos de intermedios a altos de IgG, sin embargo, en muy poco tiempo, descienden. (Tiempo de permanencia de anticuerpos y reinfección en pacientes con antecedente de infección por SARS-CoV-2. INSTITUTO NACIONAL DE SALUD (PERU) Ciudad de Lima /agosto 2021.)

Pero no es infrecuente que los sobrevivientes a infecciones por COVID-19, vuelvan a infectarse, claro con evoluciones bastante benignas.

Otro modelo que proporciona información acerca de la respuesta humoral, son los intentos de utilizar sangre de convalecientes como tratamiento de pacientes que tienden a evolucionar de forma grave. Esto ya ha sido utilizado en enfermedades virales con bastante éxito, sin embargo, no es el caso del COVID-19, el consenso es que no funciona, por tanto, no se recomienda. (Tratamiento con Plasma Convaleciente en Pacientes con Covid-19: Una Revisión Sistemática y Meta-Análisis. Anselm Jorda et al. [immunol frontal](#). 2022; 13: 817-829.)

En suma, la respuesta inmune, muestra una eficacia lo suficiente para curarnos, pero sin dejar una inmunidad permanente.

Esto es bastante malo, pues como no se ha encontrado un tratamiento específico contra ese virus, los que se han propuesto como los inhibidores de proteasa, tampoco son muy efectivos.

La pregunta obvia, es ¿cuándo y cómo acabará la pandemia?, o bien, ¿va a quedar en forma endémica como la influenza?

Pero queda una sorpresa más, el Long COVID, COVID persistente.

Otro reto al conocimiento, a la comprensión.

¿Secuelas?

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La nueva cepa de coronavirus, se denomina coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo 2; (SARS-CoV-2), se presentó por primera vez el 12 de diciembre del 2019 en Wuhan, China con 27 casos de neumonía de origen desconocido, para el 12 de enero fue identificado como un nuevo coronavirus (2019-nCoV).

Para poder comprender un poco la gravedad del problema de la actual pandemia producida por el nuevo virus SARS-CoV-2 a nivel mundial, el 11 de marzo del 2020 la Organización Mundial de la Salud (OMS) sale a reconocer la enfermedad de COVID-19 como pandemia. Según datos obtenidos de la Organización Panamericana de la Salud (OPS) y de la Organización Mundial de la Salud (OMS) hasta el 15 de septiembre de 2021 hay un total de 225.680.357 casos confirmados y 4.644.740 muertes a nivel global.

Un 10% al 65% de las personas que padecieron COVID 19 de leve a moderada, presentan afecciones posteriores durante doce semanas o más; según datos de una revista de neurología. El tiempo de las secuelas depende de la gravedad en que se presentó el virus en el organismo, siendo más afectados los pacientes que requirieron hospitalización en Unidad de Cuidados Intensivos (UCI).

De acuerdo con la OMS los números de casos por continentes son los siguientes: con 86.988.671 casos se encuentra América, siguiendo a éste se encuentra Europa con un total de 67.630.168 casos, por el otro lado tenemos el sudeste de Asia con 42.261.127 casos, en último lugar se encuentra África con 5.842.070 casos confirmados. Los Países con mayor número de

casos confirmados reportados son Estados Unidos de América, (EUA), siendo el primer lugar de la lista con 41.066.110 casos confirmados; la India ocupa el segundo lugar con 33.316.755 casos, el tercer lugar de la lista le pertenece a Brasil con un total de 21.006.424 casos confirmados.

En el ámbito de la investigación relacionados con el COVID 19, la Organización de Estados Iberoamericanos para la Educación, la Ciencia y la Cultura (OEI Observatorio CTS) compara las publicaciones científicas entre países; según datos obtenidos por la OEI los países de mayor producción de artículos científicos son China, Estados Unidos y Reino Unido, en menor producción se encuentra España, Brasil y Colombia. Una lista publicada por ‘Nuve’ (revista de divulgación científica), en el 2020 los países que encabezan los primeros lugares en información científica; de igual manera son Estados Unidos y China, seguido por Reino Unido (UK, por sus siglas en inglés) y Alemania, respectivamente. Dentro de esta lista no se encuentra México.

En América Latina en total de casos confirmados con fecha de 04 de abril del 2021 llevamos 56.759.442 y un total de 1.372.642 muertes. Los cinco países principales afectados hasta esa misma fecha han sido: Estados Unidos, como primer lugar, Brasil, Colombia, Argentina y México en quinto lugar. El primer caso confirmado que tuvo Estados Unidos fue en la ciudad de Seattle, a finales de enero del 2020, y para el mes de abril de 2021 ya llevan 30.372.016 casos confirmados.

Para el 28 de febrero del 2020 se presentaron los primeros dos casos de SARS-CoV-2 en México, dando inicio el 23 de marzo la Jornada Nacional de Sana Distancia (Secretaría de Salud del Gobierno de México, 2020). Los registros que tenemos hasta la fecha son de 3.573.044 casos confirmados y 271.765 muertes. Hasta la fecha no se cuenta con registros de artículos de divulgación científica relacionados con sx. post covid-19 o Long COVID en México.

En el Estado de Chiapas con fecha del 13 de agosto del 2021, el total de casos confirmados es de 14.103, con un total de recuperados de 10.513 y 918 defunciones. Los cinco municipios más afectados han sido: en primer lugar, Tuxtla Gutiérrez con 3.225, seguido de Tapachula con 1.318, San Cristóbal de las Casas con 376, Comitán de Domínguez 184, y por último Tonalá con 176 Casos confirmados, datos obtenidos por la Secretaría de Salud.

A nivel local, en Tuxtla Gutiérrez, Chiapas con fecha del 26 de agosto del 2021 se confirmaron 91 casos de COVID 19, del cual un 30% cursa con comorbilidades, informado por la Secretaría de Salud de Chiapas.

Existe suficiente información sobre los síntomas, cómo se contagia, las medidas de prevención para evitar la propagación del virus; hasta el día de hoy el área de salud de la capital Chiapaneca por falta de recursos, información o escasez de difusión por las mismas instituciones se encuentra ausente en trabajos de investigación sobre las posibles secuelas temporales o permanentes que surgen tras padecer la enfermedad; esas manifestaciones clínicas llegan a afectar los diferentes sistemas del cuerpo.

Las limitaciones antes mencionadas impiden desarrollar protocolos de diagnóstico y estrategias de tratamiento para brindar seguimiento a pacientes recuperados de la COVID- 19.

JUSTIFICACIÓN

El SARS-COV-2 es un tipo de virus que provocó un impacto en la humanidad por la magnitud de contagios y fallecimientos; ha hecho recordar la pandemia de la gripe española en 1918 que causó la muerte de millones de personas alrededor del mundo, no obstante, la ciencia y la medicina en años pasados era limitada al compararla con la actualidad.

Los pacientes que han superado el COVID 19 presentan alteraciones posteriores por semanas o meses que surgen después del establecimiento temprano de la enfermedad, el tiempo de los síntomas dependerá de la gravedad con la que se haya desarrollado el cuadro clínico. La persistencia de estos síntomas hoy en día es conocido como síndrome post COVID, COVID post agudo o prolongado.

La presente investigación surge de la necesidad de informar los conocimientos a todos los profesionales sanitarios, en especial al área de medicina física y rehabilitación sobre las circunstancias a la que se enfrenta la persona después de haber padecido la enfermedad.

En países alrededor del mundo se cuenta con artículos de divulgación científica sobre el síndrome post COVID, en los próximos años para el servicio de rehabilitación física de Tuxtla Gutiérrez sintetizar esa información, permitirá desarrollar métodos diagnósticos, estrategias, recomendaciones, tratamientos específicos o programas personalizados para beneficio de nuestra población.

OBJETIVOS

General

1. Recopilar información de países alrededor del mundo de los síntomas a largo plazo en personas que contrajeron SARS-CoV-2 y, así deducir si realmente es un nuevo padecimiento o secuelas de la enfermedad.

Específicos

1. Seleccionar formatos de divulgación científica: revista, periódicos, artículos, libros, medios de comunicación e internet.
2. Registrar las afecciones posteriores más comunes de COVID-19
3. Identificar si los síntomas posteriores son en realidad una nueva enfermedad o sólo secuelas de la misma.
4. Obtener información que permita establecer estrategias de tratamiento para futuras investigaciones.

MARCO TEÓRICO

Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS)

Los coronavirus son frecuentes en el mundo, sólo eran conocidos en los animales hasta que a mediados de la década 1960 se identificó por primera vez un tipo de coronavirus humano.

Uno de los siete coronavirus que puede infectar a humanos es el Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS, por sus siglas en inglés). El primer caso identificado con este virus fue en la provincia de Guangdong, (China), el 16 de noviembre de 2002, llegando a afectar a población en partes de Asia, Europa y Norteamérica, dando lugar a la primera pandemia del siglo XXI.

La OMS teorizó sobre el origen de este nuevo coronavirus humano nunca antes visto diciendo que se había originado en el ganado vacuno, ya sea que circuló de animales en animales hasta llegar con los humanos o que el virus se haya hecho más fuerte. Para Julio de 2003, la OMS había registrado un total de 8.437 casos y un total de 813 fallecimientos, el mayor número de muertes fue registrado en China. Tres semanas fue el tiempo que se llevaron varios laboratorios de diferentes países en conjunto para poder identificar el virus.

En el virus del SARS el período de incubación es de 2 a 10 días, en algunos casos puede llegar hasta los 16 días. La enfermedad inicia con un pico de temperatura elevada, a veces con cefaleas, mialgias, malestares generales, y otros también presentan una disnea ligera. La letalidad de esta enfermedad es del 3%.

Uno de los rasgos comunes en esta enfermedad es que la fiebre persiste hasta el final. A los siete días de haber contraído el virus la disnea ligera puede progresar a una hipoxemia, la

minoría de los pacientes tienden a presentar un deterioro en la función pulmonar presuroso y llegarse a complicar con el Síndrome de Insuficiencia Respiratoria Aguda (ARDS), poniendo así al paciente en una situación más delicada. Para poder identificar a los diferentes tipos de SARS, la OMS y la OPS gestaron sus definiciones en las que se dividen en tres categorías: los casos sospechosos, casos probables y reclasificación. Hasta el momento no hay un tratamiento específico o vacuna aprobada para tratar la enfermedad.

Síndrome Respiratorio de Oriente Medio (MERS)

El Síndrome Respiratorio de Oriente Medio (MERS o MERS-CoV) es una enfermedad respiratoria vírica provocada por un nuevo coronavirus que se presentó casi 9 años después del SARS, en septiembre del 2012 aislaron a un paciente que presentaba dificultades para respirar y con una lesión renal aguda, posteriormente varios casos clínicos al anterior fueron apareciendo al poco tiempo. Los orígenes del virus no son claros, pero, de acuerdo con algunos estudios se cree que hace muchos años pudo originarse en los murciélagos hasta haberse transmitido a los camellos, para después transmitirse a los humanos.

Hay estudios que revelan cómo este virus zoonótico puede ser transmitido por contacto directo o indirecto con los dromedarios, debido a que se encontraron cepas idénticas del MERS-CoV en ambas especies en diferentes países como Arabia Saudita, Egipto, Qatar y Omán. El virus no se transmite tan fácilmente de persona a persona, tiene que existir un contacto muy cercano para que esto sea posible o cuando existe un mal sistema de sanidad y prevención para el control de la infección.

Los síntomas iniciales de esta enfermedad son tos, fiebre y ligeros problemas respiratorios. El cuadro clínico del MERS puede ser desde asintomática hasta llevar a la muerte. La neumonía y

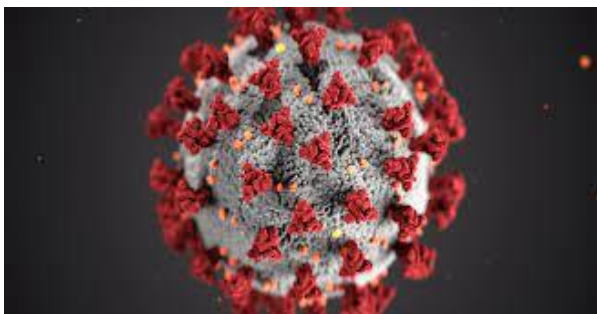
los problemas gastrointestinales son otro de los síntomas que presentan los pacientes; en los casos más graves de insuficiencia respiratoria el paciente puede llegar a necesitar de la ventilación artificial y estar aislado en la unidad de cuidados intensivos. En personas con alguna comorbilidad el virus suele atacar de manera más rápida y agresiva convirtiéndolo en un caso severo muy rápidamente.

Actualmente no se dispone de alguna vacuna aprobada o de algún tratamiento específico.

Desde el problema sanitario de MERS en 2012, se han notificado casos en 27 países con un total de 1806 personas infectadas, dejando así una tasa de letalidad del 36%.

Morfología

La primera descripción que se tuvo de los coronavirus fue en 1965, aunque fue hasta dos años después que se obtuvieron las primeras imágenes por medio de la microscopía electrónica de



este virus. Gracias a la microscopía electrónica de transmisión (TEM, por sus siglas en inglés) es que se pudo entender la estructura interna del virus SARS-CoV-2. Estos virus se caracterizan por su forma de corona que está

compuesto principalmente de material genético (ARN) en el interior, una bicapa lipídica y proteínas externas.

Imagen por CDC (Centro para el control y prevención de enfermedades)/ Alissa Eckert, MS; Dan Higgins, MAMS.

SARS-CoV-2 (COVID-19)

Etiología

La primera divulgación de los coronavirus (CoV) fue publicada por Tyrrell y Bynoe (1966), los coronavirus son un grupo de familia viral que se caracteriza por tener espigas en forma de corona en su superficie, de ahí el nombre de coronavirus. Son virus de tipo ARN lo que significa que están predispuestos a las mutaciones con tasas altas de transmisibilidad.

En noviembre del 2019 el gobierno de China reportó a la OMS casos de neumonía con etiología desconocida, los cuales estaban relacionados con un mercado que vendía animales con vida en los que destacan los murciélagos, ranas, conejos, marmotas, aves y animales marinos. Para el 1 de enero del 2020 ya habían cerrado dicho mercado dando inicio a la investigación del agente causal de dicha enfermedad.

El covid-19 es un tipo de beta coronavirus, se destacó debido a la rapidez con la que se esparcía en tan poco tiempo, ya que para los primeros 30 días en China ya existía un total de 11.821 casos confirmados y 259 muertes.

El ARN que se utilizó para la clonación y secuenciación del genoma, se extrajo del líquido bronco alveolar de 3 pacientes con neumonía grave de un hospital en Wuhan. Con esto se obtuvieron lecturas que constataron una compatibilidad con la cepa de la beta coronavirus (CoV).

Un estudio demostró un 96,2% de similitud entre el genoma del SARS-CoV-2 y el genoma de RaTG13, una beta coronavirus que afecta a los murciélagos, dejando así a los murciélagos como las principales especies reservorias del virus.

Fisiopatología

Los coronavirus pertenecen a la familia de CORONAVIRIDAE, virus de ARN positivo, no segmentado y con envoltura. Los CORONAVIRIDAE se dividen Alphacoronavirus (α -CoV), Betacoronavirus (β -CoV), Gammacoronavirus (γ -CoV) y Deltacoronavirus (δ -CoV).

El tamaño del genoma es de aproximadamente de 27 a 32 kDa. El genoma del SARS-COV-2 contiene cuatro proteínas estructurales, proteína de pico (S), proteína de membrana (M), proteína de nucleocápside (N) y la proteína de la envoltura (E).

La proteína de pico S es de 150 a 180 kDa, une y fusiona el virus y la membrana de la célula huésped. La proteína de membrana (M) es una proteína abundante, con tres dominios transmembrana, con ectodominio glicosilado N-terminal y un endodominio C-terminal, organiza el ensamblaje de partículas y se cree que da forma al virión. La proteína (N) única en la nucleocápside está compuesto por dos dominios separados, dominio N terminal y dominio C terminal, cada dominio tiene diferentes mecanismos para unirse al ARN y la proteína (E) de 8 a 12 kDa es la más pequeña de las proteínas estructurales, facilita el ensamblaje y la liberación del virus. La proteína estructural, hemaglutinina-esterasa (HE) está presente en el subconjunto de B-coronavirus y es la encargada de la unión al receptor.

Replicación

Los responsables de la entrada del virus a la célula son los picos de glucoproteínas. Se inicia cuando la proteína S se une al receptor celular. Los sitios de unión al receptor (RBD) varían, algunos tienen el RBD en el extremo N-terminal y otros tienen el RBD en el C-terminal. La proteína S receptor es el factor principal para que el coronavirus infecte a un huésped. Los coronavirus utilizan aminopeptidasa como receptor N (APN), el SARS-COV-2 utiliza

aminopeptidasa 2 (ACE2). Después de la unión al receptor, el virus obtiene acceso al citosol de la célula huésped. La proteína S facilita la unión de la envoltura viral y celular.

La fusión ocurre dentro de las endosomas acidificadas; sin embargo, algunos pueden fusionarse en la membrana plasmática. Posteriormente el SARS-COV-2 libera ARN a la célula huésped.

El genoma replica dos ORFs rep1a y REP1b, traducidos en poliproteínas pp1a y 1ab. La síntesis de ARN viral continúa la traducción y ensamblaje de complejos de replicación viral. Los ARN subgenómicos funcionan como ARNm para genes estructurales; finalmente se traducen en proteínas virales relevantes. Después de la replicación y transcripción, las proteínas virales y el ARN subgenómico se juntan en viriones y se insertan en el retículo endoplasmático transportándose por la vía secretora hacia el retículo endoplasmático Golgi (ERGIC) y liberando fuera de la célula ASE 2. Las membranas ERGIC contienen proteínas estructurales virales que forman viriones maduros.

Respuesta inflamatoria

El SARS-COV-2 provoca un mecanismo inflamatorio semejante al SARS-COV-1 que produce una tormenta de citoquinas causante del deterioro en los pacientes. Esa respuesta inflamatoria se debe a los bajos niveles de interferones tipo I y III yuxtapuestos a quimiocinas elevadas y alta expresión de interleucina 6 (IL-6).

En la replicación viral, la célula huésped es mediada por receptores de reconocimiento de patrón (PRR) intracelular detectando estructuras de ARN aberrantes que se forman durante la replicación:

Activación de factores de transcripción posteriores:

1. Factores reguladores de interferón (IRF)

Activo programa antiviral: Mediado por interferones tipo I y tipo III (IFN-I / IFN-III) Y posteriormente la regulación positiva de genes estimulados por IFN.

2. Factor nuclear κ B (NF- κ B).

Activo programa antiviral: Reclutamiento y coordinación de subconjuntos específicos de leucocitos, caracterizada por la secreción de quimiocinas.

El SARS-CoV-2 no puede lanzar una respuesta de IFN-I y III e induce altos niveles de quimiocinas suficiente para reclutar células efectoras. Durante la infección del COVID 19 las citocinas y quimiocinas proinflamatorias elevadas son:

1. Factor de necrosis tumoral α (TNF- α)
2. Interleucina 1β (IL- 1β), IL-6
3. Factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF)
4. Proteína 10 inducida por interferón gamma (IP-10)
5. Proteína quimioatrayente de monocitos 1 (MCP-1)
6. Proteínas inflamatorias de macrófagos $1-\alpha$ (MIP $1-\alpha$)

Epidemiología

A la fecha, 05 de octubre del 2021 se ha confirmado un total de 235.794.170 de casos confirmados de COVID-19 a nivel mundial, con 4.816.009 de muertes y 213.721.839 de pacientes recuperados, siendo Estados Unidos la más afectada hasta el momento con 43.945.725 de casos confirmados, 705.116 muertes y 34,282,1 de pacientes recuperados, datos obtenidos por el sitio web de la Universidad Johns Hopkins y Worldometers. En México, a la misma fecha, se han confirmado 3.684.242 de casos confirmados, con 279.106 de muertes y 3.044.135 pacientes recuperados, según datos obtenidos por el Consejo Nacional de Ciencia y

Tecnología (CONACYT), siendo la Ciudad de México con mayor número de casos confirmados a Nivel Nacional. Con fecha de 03 de octubre del 2021 Chiapas, México cuenta con 22.400 casos y 2.220 muertes; datos de Our World Data y la Universidad de Johns Hopkins. A nivel Estatal, el Municipio más afectado es Tuxtla Gutiérrez, Chiapas con 3.225 casos, seguido por Tapachula con 1.318 casos y San Cristóbal de las Casas con 376 casos; según datos por la Secretaría de Salud, Chiapas con fecha del 04 de enero del 2021.

Patogénesis

Existen diferentes géneros de Coronavirus, sin embargo, los alfa y beta coronavirus son los causantes de la enfermedad en los seres humanos, gamma y delta coronavirus infectan a las aves y los peces.

Los CoV que infectan a los seres humanos causan enfermedad leve en las vías respiratorias superiores, provocando síntomas de resfriado común en personas que puedan producir una respuesta inmunitaria normal: HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63 y HKU. El SARS-COV-2 y el MERS-CoV infectan las vías respiratorias inferiores y son las causantes del síndrome respiratorio severo en los humanos, sin embargo, los síntomas del COVID 19 son más leves que el SARS y MERS. El COVID-19 perteneciente al género de betacoronavirus infecta el tracto respiratorio inferior causando neumonía. Estudios demuestran que el SARS-COV-2 ingresa a la célula por medio del receptor de ACE2.

Etapas de patogenia en el CoV:

1. Penetración en el huésped	Penetración del virus en las vías respiratorias a través de la mucosa
2. Replicación Primaria	Vías respiratorias altas
3. Diseminación	Vía Sanguínea
4. Tropismo Celular y Tisular	Al pulmón y tejidos que cuentan con receptores y permita la entrada del virus
5. Replicación Secundaria	A la célula pulmonar u otros órganos que cuenten con receptores y así permita la entrada del virus aquí se produce una replicación masiva
6. Lesión Celular o Persistencia Viral	<ul style="list-style-type: none"> ● Daño pulmonar ● Daño vascular
7. Respuesta Inmunitaria del Huésped	El sistema inmune es capaz de neutralizar el virus en la mayoría de los casos

Inicia con la penetración en el huésped este es mediada por glicoproteínas de la superficie del virión, cuenta con 2 subunidades (S1 y S2) que entran en contacto con la membrana plasmática de las células epiteliales a nivel de los receptores de la enzima convertidora de la angiotensina 2 provocando cambios que permitirá la fusión del virus a la célula (determinado por la

subunidad S2 de la glicoproteína) y así posteriormente la entrada del genoma viral al citoplasma celular por un proceso de endocitosis.

Posteriormente con la liberación del ARN viral al citoplasma, se inicia el proceso de replicación viral citoplasmática y ensamblaje en el aparato de Golgi y el retículo endoplasmático rugoso con la conformación de viriones y la salida de la célula por exocitosis (se cumple el proceso de penetración y replicación primaria) aquí depende de la exposición de un huésped susceptible a un virus en condiciones que favorezcan la infección.

Luego de la replicación primaria una viremia inicial bajo en células y tejidos de entrada produce una diseminación viral a distintos órganos y tejidos dianas con receptores (ECA 2) permitiendo la entrada del virus (Etapa de diseminación).

La subunidad S1 de la glicoproteína determina el rango y tropismo celular a los tejidos como el pulmón, cerebro, tubo digestivo, hígado, etc. en los cuales un período de mayor replicación provoca la presencia alta del virus en la sangre e incrementa de forma significativa la diseminación del virus a los órganos diana, induciendo así a una respuesta inmunológica que determina el curso y la evolución de la enfermedad.

Lesión celular o persistencia viral está caracterizado por la disminución de las citoquinas antiinflamatorias (interferón alfa, IL-12) y aumento de las citoquinas pro inflamatorias (IL-6, IL-10, etc.) en algunas ocasiones se producen un síndrome de tormenta de citosinas o linfopenia por la disminución de linfocitos secundario a atrapamiento tisular, el daño del endotelio vascular aumenta el efecto procoagulante y la aparición de fenómenos trombóticos.

Respuesta inmunitaria del huésped dependiendo del virus, tipo de virus, la dosis de inoculación, carga viral, etc. incluso factores en el paciente como: genética, sexo, edad, estado nutricional, presencia de enfermedades crónicas o inmunosupresoras, entre otros.

Manifestaciones clínicas

Transmisión

El virus del SARS-COV-2 es muy contagiosa y se transmite principalmente por gotículas cuando una persona infectada tose o estornuda alcanzado una distancia de dos metros, segunda transmisión por contacto cuando un individuo toca superficies contaminadas por el virus; por último transmisión por aerosol en procedimientos como toma de muestras, intubación endotraqueal, traqueotomía, reanimación cardiopulmonar, siendo el medio de contagio las vías respiratorias.

Periodo de Incubación

El virus ingresa por ojos, nariz o boca, el tiempo que transcurre a la aparición de los síntomas oscila entre 2 a 7 días incluso hasta 14 días que varían por factores de riesgo como: edad > 65 años con predominio de varones, hipertensión, diabetes mellitus, obesidad, portadores de enfermedades respiratorias y pacientes inmunocomprometidos. El periodo desde el inicio de los síntomas hasta el fallecimiento oscila entre seis y 41 días con una posición central de 14 días.

El virus causado por el SARS-COV-2 produce la enfermedad del COVID-19, cuya manifestaciones clínicas leves se presentan en un 80%, 14% severa y 5% graves como el Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo (SDRA), sepsis, choque séptico e incluso letalidad del 2.3% y un 49% en casos graves. El cuadro clínico se caracteriza por síntomas inespecíficos como fiebre en un 98% como síntoma de mayor presencia en los pacientes y un 17% afebriles, en un 82% de los casos reportan tos que por lo general suele ser seca, fatiga, disneas, anosmia y ageusia se describe en un 11-20% previo al ingreso hospitalario, del cual el 25% recupera el olfato y gusto 2 semanas después de la recuperación de la infección; en casos más graves la presencia de neumonía atípica que requiere de tratamiento intrahospitalario; entre los criterios de gravedad se encuentra la frecuencia respiratoria > 30 rpm, Sat O₂ < 92 % frecuencia cardíaca ≥ 125 lpm, hipotensión PAS < 90 mmHg o PAD < 60 mmHg y dolor pleurítico.

Las manifestaciones clínicas menos frecuentes odinofagia, artralgias, opresión/dolor torácico, congestión nasal, hiporexia, anorexia, dolor abdominal, síntomas oculares como visión borrosa, ojo seco, sensación de cuerpo extraño, congestión conjuntival , hemoptisis en un 2%, hematológicos con mayor incidencia de fenómenos trombóticos que se manifiestan como infarto cerebral, trombosis venosa profunda, muerte súbita, isquémica cardiaca, pérdida del apetito, conjuntivitis, síntomas gastrointestinales como diarrea, vómito, náuseas, manifestaciones cutáneas como urticaria, petequias, isquemia/necrosis distal en pacientes con manifestaciones trombóticas, brotes morbiliformes o maculopapulares, síntomas neurológicos como alteración de conciencia, convulsiones, agitación y signos meníngeos, síntomas como la adinamia, cefaleas (sensación de constricción y peso en zona superior de la cabeza), mialgias se presentan en pacientes ambulatorios.

Sistema cardiovascular

La proteasa transmembranal serina 2 (TMPRSS2) divide a la proteína S del virus, provocando su internalización mediante la Enzima convertidora angiotensina 2 (ECA2), incitada por la subunidad S2. Al dañarse la ECA2, se pierde la función regulatoria con la angiotensina II, provocando daño principalmente al pulmón, incremento de la presión arterial y un estado proinflamatorio. El sistema inmunitario causa una tormenta de citocinas que desencadena una respuesta desequilibrada de las células T auxiliares de tipo 1 y 2 que provocan daño al sistema cardiovascular, activa el sistema de coagulación e hipoxemia.

La activación del IL-6 y valores plaquetarios son factores que juegan un papel importante; el primero contribuye a la activación del sistema de coagulación intrínseco, aumento de la expresión del factor de crecimiento del endotelio vascular y expresión de los factores tisulares de los monocitos, el segundo crea microtrombos asociados a la inflamación sistémica existente y alteración pulmonar hipóxica; causando trombosis pulmonar y agregación plaquetaria con un aumento de consumo de plaquetas, dichos factores provocan hipercoagulabilidad y daño miocárdico.

Manifestaciones al Sistema Cardiovascular por COVID 19: Palpitaciones y sensación de Opresión Torácica, Alteraciones en el periodo patológico: Choque Cardiogénico, insuficiencia Cardíaca, tromboembolismo venoso o sistémico, síndrome Coronario Agudo, arritmias (periodo de hospitalización) y daño Miocárdico Agudo (asociado a la estadía en la unidad de cuidados intensivos e indica mal pronóstico).

Sistema nervioso

El daño al SNC puede ser posible por tres diferentes vías: la primera si se rompe la barrera hematoencefálica (BHE), ya que esta vía suele ser utilizada por otros patógenos. La segunda es que el virus ingrese en áreas donde no existe la barrera hematoencefálica; la tercera opción es la vía transependimoidal, en la que los patógenos viajan en la periferia de los filetes nerviosos que atraviesan la lámina cribosa, para posteriormente diseminarse por los espacios de Virchow-Robin en arterias y venas que acceden al cerebro. Gracias a anteriores coronavirus se ha demostrado que los betacoronavirus como lo son el SARS y MERS, se caracterizan por neurotropismo, permitiéndoles atacar así al sistema nervioso, a lo que se denomina neuroinvasión.

Dentro de las manifestaciones neurológicas inespecíficas encontradas la cefalea predominó en un estudio realizado obteniendo el 66%, deterioro del estado de consciencia, vértigo y convulsiones; en las manifestaciones específicas es la pérdida del olfato y pérdida del gusto, alteraciones musculoesqueléticas e infarto cerebral. Como patologías más comunes reportadas fueron el síndrome de Guillain-Barré y meningoencefalitis.

Algunos autores han sugerido que el SARS-CoV-2 permanece latente en el sistema nervioso central durante mucho tiempo en los pacientes curados y que podría reactivarse posteriormente desencadenando enfermedades neurológicas.

Sistema respiratorio

Se conoce que el SARS-CoV-2 se une a los receptores ACE2 encontradas en las células endoteliales respiratorias, que es por donde ingresa al organismo. Clínicamente hablando, los pacientes con un cuadro grave o severo tienen dificultad para respirar e hipoxemia progresiva,

la mayoría de las veces tienen que recibir asistencia ventilatoria. Entre las particularidades de la Covid-19 se encuentran los cambios vasculares asociados con la enfermedad. En la clínica, la mayoría de los pacientes tienen niveles elevados de dímero-D y cambios cutáneos en sus extremidades han surgido nombres como una microangiopatía trombótica. La falla multisistémica de órganos la han relacionado con la coagulación intravascular difusa y trombosis en los vasos grandes.

Varios estudios demostraron algunas de las afectaciones al sistema respiratorio, las cuales fueron: daño alveolar difuso exudativo, micro trombos, lesión endotelial, bronconeumonía, embolia pulmonar, hemorragia alveolar y vasculitis.

Tos, disnea de causa multifactorial: pulmonar, musculoesquelética, cardiovascular; opresión o dolor torácico, laringoespasmos, broncoconstricción.

Sistema digestivo

Para el proceso de entrada el SARS-COV-2 utiliza a la enzima de angiotensina II como receptor viral. El ARN mensajero de ACE2 está altamente expresado y estabilizado por el transportador de aminoácidos neutros B 0 AT1 (SLC6A19) en el sistema gastrointestinal.

Según un estudio realizado en los Estados Unidos en el condado de Snohomish, Washington, el 20 de enero del 2020 un hombre de 35 años dio positivo para 2019-nCov, con antecedente de hipertrigliceridemia, no fumador, aparentemente sano, el paciente ingresó con tos seca, fiebre de 4 días y 2 días de náuseas y vómito, sin presencia de dificultad respiratoria o dolor en pecho, en el examen físico presentó: 37.2° de temperatura corporal, 134/87 mmHg en presión arterial, 110 lpm, 16 rpm y 96% en saturación de oxígeno.

Para el día 2 de hospitalización durante la tarde y la noche el paciente tuvo evacuación blanda y refirió malestar abdominal. Mediante la prueba rRT-PCR las heces dieron positivo para 2019-nCov.

Otro estudio, Fei Xiao detectó ARN del SARS-COV-2 en las heces, el virus infecta al epitelio mucoso de las glándulas gastrointestinales del estómago, esófago y duodeno. La transmisión fecal- oral es una ruta de propagación para el SARS-COV-2.

Sistema musculoesquelético

La rápida acción inflamatoria de las citoquinas directas en el músculo es uno de los principales mecanismos de la reducción de masa muscular y la atrofia. Otra forma de sarcopenia es la denervación local, ésta es causada por contener la enfermedad.

Un estudio de Brasil en 2020 reportó que el covid-19 causa alrededor de un 19.3% de manifestaciones musculoesqueléticas en los casos más graves.

Las largas estancias hospitalarias y la falta de actividad física afectan la homeostasis muscular, la mayoría de los pacientes que estuvieron en la unidad de cuidados intensivos (UCI) la recuperación física es lenta, ésta puede ocurrir pasando los 6 meses. La pérdida de masa muscular puede llegar hasta un 20% sólo en la primera semana de estancia en la UCI.

Debido a la hospitalización los músculos sufren una clara disminución de carga muscular produciendo llevándolo a la atrofia muscular acompañado de alteraciones como la disminución de la fuerza y resistencia muscular, aumento de la fatiga y resistencia a la insulina. En una persona relativamente sana expuesta al encamamiento hay una disminución del 14% de masa muscular y un 16% de disminución de la fuerza.

Existe evidencia que el virus afecta al músculo liso y músculo esquelético, es por esto que los pacientes llegan a experimentar fatiga, dolor muscular, dolor neuromuscular y artralgias como síntomas de la enfermedad, la presencia de síntomas musculares y articulares se pueden presentar al inicio y persistir a lo largo de la enfermedad. El dolor muscular y la fatiga son los síntomas más comunes al inicio reportando un 19% y 32%, respectivamente.

La presencia de las artralgias casi siempre se manifiesta con mialgias, la presencia de estos síntomas prevalece poco más del 20% durante el curso de la enfermedad. Las mialgias y la debilidad generalizada ocurre en una cuarta parte a la mitad de la población sintomática con Covid-19.

Uno de los síntomas neuromusculares que se ha asociado, llegando a evolucionar los cuadros a graves es el síndrome de Guillain-Barré, los pacientes cursan con síntomas desde los 5 hasta 51 días posteriores a los síntomas de la covid-19, llegando a manifestar debilidad muscular progresiva, arreflexia osteotendinosa y latencias motoras prolongadas.

Oftálmico

Se ha descrito la presencia de SARS-COV-2 en fluidos oculares en pacientes con enfermedad del COVID 19. La conjuntivitis puede ser el primer síntoma para dicha enfermedad. Entre el 0,8% al 1% de los casos se presenta un cuadro de conjuntivitis: cuerpo extraño, ojos rojos y lagrimeo. 1 La afección ocular ocurre en fases tempranas del COVID 19.

Un estudio realizado por el Dr. Xia en 30 pacientes confirmados del COVID 19 sólo uno presentaba conjuntivitis y ARN del virus SARS-COV-2 de las muestras realizadas de

lágrimas y secreciones conjuntivales. Xia considera que la transmisión del SARS-COV-2 a través de la conjuntiva es menos probable.

El 29 de enero del 2020 en Italia se ingresó en la unidad de aislamiento a una mujer de 65 años por presencia de tos seca, coriza, conjuntivitis bilateral y dolor de garganta; posteriormente a los cuatro días de su ingreso presentó fiebre de 38°, náuseas y vómito. Debido a la presencia de conjuntivitis recolectaron muestras oculares en hisopo ocular por 21 días, detectando ARN de SARS-COV-2 infeccioso. Los fluidos oculares contienen el virus en pacientes infectados, por lo tanto, las mucosas oculares no sólo es un sitio de entrada del virus sino la fuente de infección.

Otro estudio realizado en Italia en cinco pacientes con el virus del SARS-COV-2 con RT-PCR positivo del frotis de la nasofaringe. En el transcurso de la enfermedad presentaron conjuntivitis aguda: hiperemia conjuntival, epífora y fotofobia como única manifestación clínica de la COVID 19.

Otorrinolaringológicos

La fisiopatología del SARS-COV-2 sobre pérdida del olfato no está completamente establecida, se cree que el virus se esparce sobre la mucosa nasal (por la ACE2) y la extensión por la vía trans neural a través del bulbo olfatorio.

La enzima convertidora angiotensina 2 (ACE2) se une y penetra en la célula, expresándose en las células epiteliales de la mucosa de la cavidad oral provocando disfunciones del gusto y olfato en el SARS-COV-2.

Un estudio realizado en Europa demostró que pacientes infectados por SARS-COV-2 confirmado por laboratorio (reacción en cadena de polimerasa con transcripción inversa, RT-PCR) manifestaron como síntoma de infección por COVID 19 anosmia o hiposmia (antes, después o al mismo tiempo de aparición de síntomas generales) y ageusia (trastornos en el sentido del gusto que daña los sabores amargo, salado, dulce y ácido). Siendo el sexo femenino más afectado por las disfunciones olfatorias y gustativas en comparación del sexo masculino. El tiempo de recuperación del sentido del olfato en los pacientes fue en los 8 primeros días posteriores a la solución de la enfermedad.

El estudio reveló los síntomas otorrinolaringológicos más relacionados con la infección del COVID 19: Dolor facial, Obstrucción nasal, Congestión nasal (porcentajes bajos).

Sistema inmunitario

El sistema inmune no funciona de la misma forma en todos los seres vivos, tiene la habilidad de anticiparse a los patógenos por la recombinación somática, que es un proceso genético único desempeñado por los linfocitos T y B.

El primer contacto que tiene el SARS-CoV-2 con el sistema inmune se da en la nariz, el virus comenzará a infectar la vía respiratoria aquellos que tengan receptores ACE2 (células epiteliales alveolares, células endoteliales y macrófagos alveolares).

Posteriormente se replicará, provocando señales de alarma y una replicación a otras células. Las señales de alarma las detectará los macrófagos alveolares, mastocitos, células dendríticas, natural killer (NK) y otras células centinela innatas. En la fase inicial del virus los linfocitos T y B podrían ser la clave para una rápida eliminación o facilitar el mecanismo de infección.

En condiciones normales la respuesta de los componentes celulares, humorales y moleculares sería capaz de eliminar el virus y crear memoria celular antigénica, no obstante, el virus de SARS-CoV-2 tiene la habilidad de alterar el comportamiento del sistema inmune, cursando el paciente un cuadro crítico hasta mortal.

Sistema tegumentario

Al inicio de la pandemia las manifestaciones cutáneas se consideraron como un signo inespecífico con la presencia de un 0,2% de erupciones en los pacientes, no se sabe la veracidad de esta información, ya que no se tomaron en cuenta a dermatólogos en un principio.

Un estudio demuestra de 103 pacientes un 4,9% de lesiones cutáneas presentes en pacientes con un estudio de PCR positivo a covid-19, aunque la incidencia real es desconocida todavía. Un artículo español examinó por dos semanas a un grupo de 375 pacientes de diferentes hospitales y se encontraron 5 tipos grande, en los cuales el 19% tuvo lesiones acrales de eritema con vesículas (pseudoperniosis), 9% lesiones vesiculosas, 19% urticariales, 47% maculopapulares y un 6% de necrosis. Estos signos son asociados a diferentes grados de la enfermedad por Covid-19, las lesiones acrales en los casos leves y la necrosis en casos graves.

Erupciones eritematosas y urticaria en la zona facial se ha encontrado especialmente en mujeres, con pruebas positivas a la enfermedad producida por el virus SARS-CoV-2, desapareciendo a los 6 días. A los hombres se les encontró algo parecido a la varicela, brotaba a los 3 días de haber iniciado los síntomas normales de la enfermedad (tos, fiebre, disnea, etc.), y culminaba a los 8 días como si nada.

En pacientes con cáncer de pulmón como comorbilidad ante el Covid-19 se describieron dos tipos de lesiones:

1. lesiones urticarianas graves.
2. lesiones cutáneas sugestivas de eritema polimórfico.

1.- ARTÍCULOS QUE LO EMPEZARON A DESCRIBIR COMO UNA COMPLICACIÓN NUEVA.

Definición De Síntomas Post COVID (Post COVID Agudo, COVID Prolongado, Post COVID Persistente): Una Clasificación Integradora

La enfermedad del coronavirus 19 (COVID 19) causada por el virus del SARS-CoV- 2 ha provocado en las personas síntomas posteriores a la infección (“transportistas de larga distancia”). El término para los síntomas POST- COVID necesita aclararse, los pacientes lo definen como COVID prolongado término que se utiliza para referir a una persona recuperada de COVID 19 pero con presencia de síntomas durante semanas o meses, los transportistas de larga distancia han referido una amplia cantidad de síntomas que afectan a los sistemas:

NEUROCOGNITIVO

1. Mareo
2. Pérdida de atención
3. Confusión
4. Niebla mental

GASTROINTESTINAL

1. Dolor abdominal
2. Vómito
3. Diarrea

CARDIACO

1. Palpitaciones
2. Dolor torácico
3. Taquicardia

RESPIRATORIO

1. Fatiga general
2. Dolor de garganta
3. Tos
4. Disnea

MUSCULOESQUELÉTICO

1. Mialgias
2. Artralgias

OTROS

1. Ansiedad
2. Depresión
3. Insomnio
4. Estrés postraumático
5. Anosmia
6. Ageusia
7. Erupciones cutáneas
8. Parosmia

Según estudios las secuelas del COVID 19 se presenta en mayores porcentajes en los pacientes hospitalizados, síntomas posteriores hasta 3 meses después del alta hospitalaria, en comparación con los pacientes no hospitalizados el 50% y 75% no manifiesta síntomas posteriores un mes después de la fase aguda de la infección.

Los síntomas habituales de los transportista de larga distancia deben estar relacionados con una posible infección de SARS-CoV- 2 para eso se debe de considerar los procedimientos diagnósticos como RT- PCR, prueba de anticuerpos o estudios radiológicos (imágenes radiológicas, imagen computarizada), ya que los síntomas post COVID pueden estar en la población en general que ha estado expuesta a agentes infecciosos o situaciones catastróficas actuales y estar relacionados con el cierre, miedo, ansiedad, alarma, desempleo u otros.

Raenran propone tres categorías largas de COVID:

1. Confirmado (diagnóstico positivo de SARS-CoV-2 con reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa en tiempo real (RT / PCR) y / o prueba positiva de anticuerpos contra el SARS-CoV-2)
2. Probable (síntomas compatibles con COVID-19, con RT-PCR negativa y / o prueba de anticuerpos, con o sin signos radiológicos positivos, pero CON contacto con un caso confirmado / sospechado de COVID-19 las 2 semanas previas al inicio de los síntomas)
3. Posible (síntomas compatibles con COVID-19, con RT-PCR negativa y / o pruebas de anticuerpos, con / sin signos radiológicos, pero SIN contacto con un caso confirmado o sospechado de COVID-19 las 2 semanas previas al inicio de los síntomas)

Una Guía publicada por el Instituto Nacional para la Excelencia en la Salud y la Atención (NICE), la Red Escocesa de Pautas Intercolegiales y el Royal Collage of General Practitioners

definieron el COVID prolongando los signos y síntomas nuevos o continuos durante 4 semanas o más después del inicio del COVID 19 agudo. En base al tiempo de los síntomas posteriores al COVID la guía NICE lo clasifica de la siguiente manera:

1. COVID 19 agudo: síntomas de hasta 4 semanas
2. COVID sintomático continuo: síntomas de 4 a 12 semanas
3. POST-COVID: síntomas nuevos o continuos por más de 12 semanas

Según el artículo realizado en SUIZA propone clasificar los síntomas POST- COVID para paciente que requirieron ingreso hospitalario o no; en esta categoría se incluyen factores biológicos, psicológicos y sociales que pueden desencadenar síntomas POST-COVID, factores intrínsecos (edad, sexo, comorbilidades preexistentes), factores hospitalarios (días hospitalizados, ingres o no a Unidad de Cuidados Intensivos, etc.)

1. Fase de transición: síntomas potencialmente asociados con COVID-19 agudo; síntomas hasta 4-5 semanas
2. Fase 1: síntomas agudos post-COVID: síntomas desde la semana 5 hasta la semana 12
3. Fase 2: síntomas prolongados post-COVID: síntomas desde la semana 12 hasta la semana 24
4. Fase 3: síntomas post-COVID persistentes: síntomas que duran más de 24 semanas

(esta clasificación sigue en validación)

Gráfica: NO HOSPITALIZADOS (inicio de los síntomas)

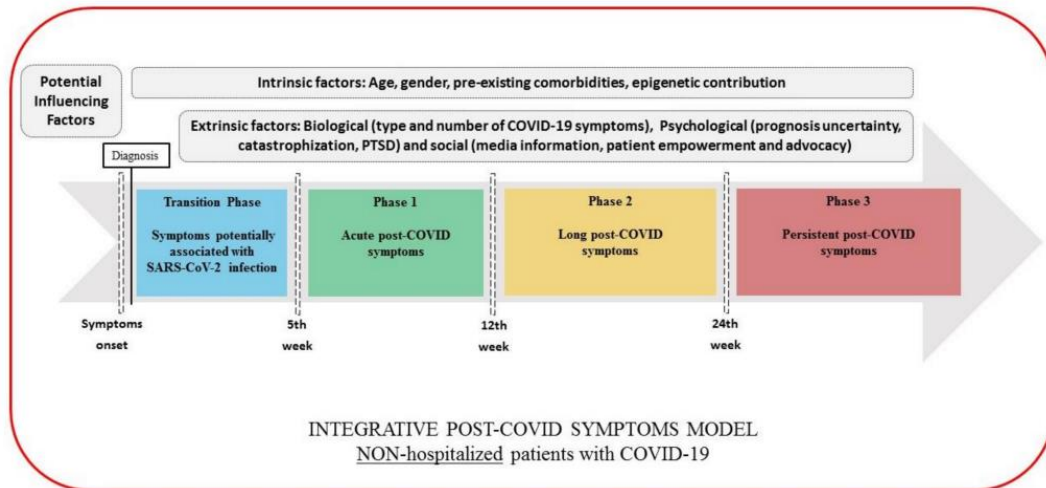


Figura 1. Modelo integrador de síntomas post-COVID en pacientes no hospitalizados que muestran la fase de transición (azul) y las fases 1 (verde), 2 (amarillo) y 3 (rojo) de los síntomas post-COVID. PTSD: trastorno por estrés posttraumático.

Gráfica: HOSPITALIZADO (alta hospitalaria)

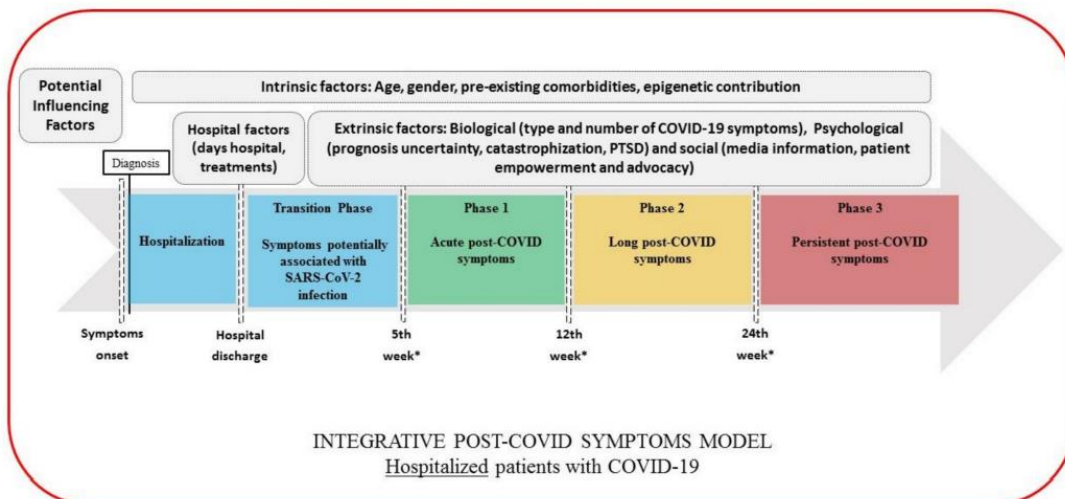


Figura 2. Modelo integrador de síntomas post-COVID en pacientes hospitalizados que muestran la fase de transición (azul) y las fases 1 (verde), 2 (amarillo) y 3 (rojo) de los síntomas post-COVID. PTSD: trastorno por estrés posttraumático.

Gráfica: ASINTOMÁTICO (pruebas positivas de COVID 19)

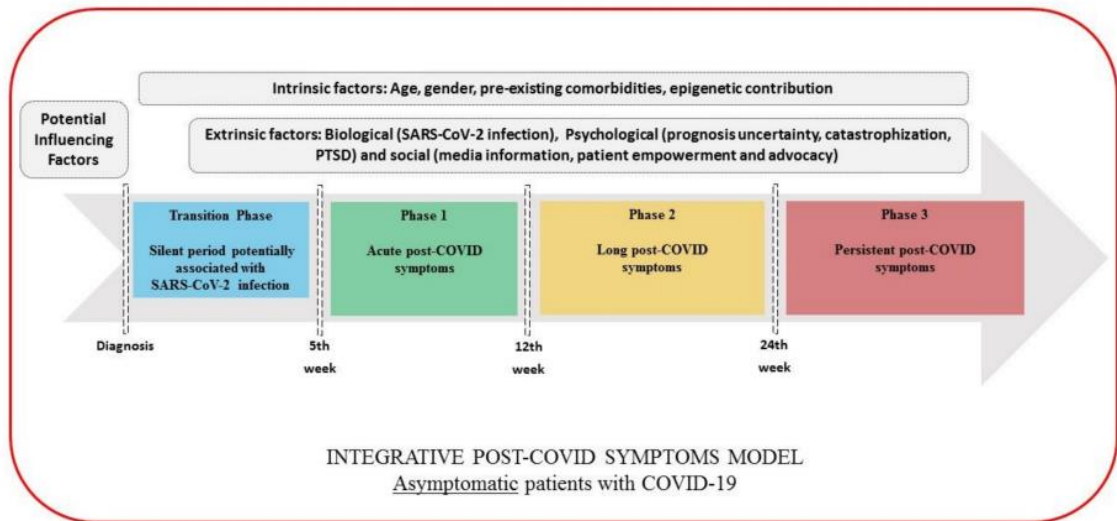


Figure 3. Integrative post-COVID symptoms model in asymptomatic individuals showing transition phase (blue), and phases 1 (green), 2 (yellow), and 3 (red) of post-COVID symptoms. PTSD: post-traumatic stress disorder.

Obtenido: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7967389/#:~:text=Based%20on%20relapsing%2Fremitting%20nature,persistent%20post%2DCOVID%20symptoms%20\(lasti ng](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7967389/#:~:text=Based%20on%20relapsing%2Fremitting%20nature,persistent%20post%2DCOVID%20symptoms%20(lasti ng)

Long COVID: Un Problema En Evolución Con Un Gran Impacto

Las secuelas de este nuevo virus todavía no se terminan de conocer, siendo todavía más difícil de comprender cuáles son estos en los países de bajos recursos. A la fecha no hay como tal una definición internacional sobre el COVID largo que sea reconocida.

No existe todavía la forma de saber cuáles de los síntomas iniciales serán los que persistirán en el COVID largo, y cuáles serán los que aparecerán en ese período.

Estados Unidos realizó un estudio en el que entrevistó a 274 personas que no fueron ingresadas al hospital, demostró que el 26% de las personas con rango de edades iba de los 18 a 34 años de edad manifestaron no haberse recuperado completamente después de los 14 a 21 días de su prueba de COVID, para las personas con 50 años en adelante la cifra aumentó considerablemente con un 47%, dando a entender que si los pacientes tiene alguna comorbilidad, menor es la probabilidad de que lleguen a desaparecer estos síntomas.

En Inglaterra salió un estudio reciente en el que revisaron la función cognitiva en alrededor de 84.285 personas demostrando que en los casos más graves afecta significativamente siendo semejante a una disminución de 10 años, siendo el rango de edad de 20 a 70 años. Todavía no hay como comprobar la duración de esta disminución cognitiva, lo que sí es un hecho es que las personas que cursaron con un cuadro leve de esta enfermedad también resultaron afectadas. Todavía se desconoce cuántas personas que tienen COVID-19 agudo pasan a tener COVID-19 prolongado, aunque las personas con más de 5 síntomas en la primera semana corren el riesgo de tener cuatro veces más las probabilidades de que con el tiempo tengan COVID prolongado, siendo las mujeres, la obesidad y personas de la tercera edad los más factibles a tener COVID prolongado.

A pesar de que el COVID prolongado puede ser tratado por un médico general, aunque lo ideal sería tener un equipo multidisciplinario formado por médicos, terapeutas ocupacionales, médicos especialistas en rehabilitación, fisioterapeutas y por médicos especialistas en la salud mental, por mencionar algunos. La mayoría de las personas que presentan COVID prolongado tienden a mejorar considerablemente después de un tiempo.

De las consideraciones a tomar en cuenta están en optimizar el tratamiento a las personas con comorbilidades, se debe de cuidar que la dieta sea sana y equilibrada. Pacientes que durante el cuadro agudo presentaron daño grave a los pulmones puede que persista hasta el COVID prolongado y necesitará de rehabilitación pulmonar, como uno de los métodos especializados para esta enfermedad.

Resulta evidente la necesidad de nuevas investigaciones en esta nueva afección por COVID, siendo más específicos, refiriéndonos al contexto local.

Síndrome COVID Crónico: Necesidad De Una Terminología Médica Adecuada Para COVID Largo Y Transportadores De Larga Distancia Por COVID

Una de las fases nuevas que están tomando en cuenta de la clínica relacionada con la COVID-19 es acerca de los efectos que tiene a largo plazo, que han denominado COVID prolongado y de larga distancia. Una forma más simple de denominarlos sería “Síndrome de COVID crónico (SSC)”.

Se ve la necesidad de crear un sistema de estadificación de COVID-19 enfocándose en órganos que puedan segregar las enfermedades, según el órgano principal en peligro en COVID-19. Un porcentaje de pacientes con la enfermedad en fase sintomática aguda variable manifiestan efectos continuos del COVID-19, como:

- Niebla mental.
- Problemas para recordar eventos del pasado reciente.
- Taquicardia.
- Fatiga extrema.
- Incapacidad para realizar tareas diarias.

Con este artículo se pretende llegar a la comunidad científica para que puedan llegar a un acuerdo para poder atribuirle una terminología adecuada al sintomático COVID prolongado de más de 3 semanas.

COVID Persistente: ¿Es En Realidad Una Encefalomielitis Miálgica? Revisión Bibliográfica Y Consideraciones

El síndrome COVID PROLONGADO o COVID PERSISTENTE es el término que se le atribuye a los síntomas persistentes durante más de 12 semanas a la infección aguda por SARS-CoV-2, según Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), Royal collage of General Practitioners (RCGP) y National Institute for Health and Care Excellence (NICE).

El COVID PERSISTENTE es el síntoma o síntomas de más de 4 semanas desde el primer síntoma por infección de SARS-CoV-2, según la Sociedad Catalana de Medicina Familiar y Comunitaria (CAMFiC).

El COVID POST AGUDO o PROLONGADO se define a los síntomas que duran de 3 a 12 semanas y COVID CRÓNICO para referirse a los síntomas de más de 12 semanas., según la Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMergen).

Según el estudio realizado por Espinoza et. al, sería más conveniente utilizar el término de Encefalomielitis Mialgia para referirse a una fisiopatología latente, ya que existe una posibilidad de que la COVID 19 de lugar a un cuadro clínico posterior a la infección aguda similar a las características clínicas de ENCEFALOMIELITIS MIÁLGICA/ SÍNDROME DE FATIGA CRÓNICA:

- Dolores musculares difusos
- Cuadro depresivo
- Fatiga persistente
- Sueño reparador

El Centers for Disease Control and Prevention (CDC), refiere que las secuelas posteriores a la infección por COVID 19 son causadas por:

- Estado hiperinflamatorio
- Reflejo de un daño orgánico durante la estancia de la fase aguda de la infección
- Factores de riesgo como la mala condición física, problemas psicológicos, comorbilidades

Espinoza et, al. llevó a cabo un estudio bibliográfico para comprobar las semejanzas que existe entre los síntomas de encefalomiелitis miálgica con los síntomas presentes o ausentes en COVID PROLONGADO o PERSISTENTE descritos por National Institutes of Health (NIH), GOV.UK: sitio web para la información del sector público del gobierno británico, CAMFC: Sociedad catalana de medicina familiar y comunitaria, SEMERGEN: Sociedad española de médicos de atención primaria y UpToDate.

Criterios internacionales de consenso para diagnóstico de encefalomiелitis miálgica	NIH	GOV.UK	CAMFic	SEMERGEN	UpToDate
A. Agotamiento neuroinmune postesfuerzo					
1. Fatigabilidad física/cognitiva marcada y rápida en respuesta al esfuerzo de baja intensidad	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente
2. Exacerbación de los síntomas tras el esfuerzo	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
3. El agotamiento puede ser inmediato o diferido por horas o días	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
4. El periodo de recuperación es largo, tomando 24 h o más. Una recaída puede durar días, semanas o más	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
5. El bajo umbral para la fatigabilidad produce una reducción sustancial en el nivel de actividad previo a la enfermedad	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
B. Discapacidad neurológica					
1. <i>Discapacidad neurocognitiva</i>	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente
a) Dificultad para procesar la información	No	No	No	No	No
b) Pérdida de memoria a corto plazo	Sí	No	Sí	No	Sí
2. <i>Dolor</i>	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente
a) Cefaleas	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
b) Dolor importante en músculos, tendones, articulaciones, abdomen o tórax. Es de naturaleza inflamatoria y migra con frecuencia	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
3. <i>Alteraciones del sueño</i>	Ausente	Presente	Presente	Presente	Presente
a) Alteración de los patrones de sueño	No	No	No	Sí	Sí
b) Sueño no reparador	No	Sí	No	No	No
4. <i>Alteraciones neurosensoriales, cognitivas o motoras</i>	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente
C. Discapacidades inmunológicas, gastrointestinales y genitourinarias					
1. <i>Síntomas gripales recurrentes o crónicos</i>	Ausente	Presente	Presente	Presente	Presente
2. <i>Susceptibilidad para infecciones virales con tiempos de recuperación prolongados</i>	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
3. <i>Síntomas gastrointestinales</i>	Ausente	Presente	Ausente	Presente	Presente
4. <i>Síntomas genitourinarios</i>	Ausente	Presente	Presente	Ausente	Ausente
5. <i>Sensibilidad a la comida, medicación, olores o químicos</i>	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
D. Problemas para la producción/transporte de energía					
1. Cardiovasculares	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente
2. Respiratorios	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente
3. Pérdida de la estabilidad termostática	Ausente	Ausente	Presente	Presente	Presente
4. Intolerancia a las temperaturas extremas	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
Proporción de requisitos cumplidos	6/18	10/18	10/18	10/18	10/18
El paciente debe cumplir todos los requisitos de agotamiento neuroinmune postesfuerzo (A), al menos un síntoma de 3 categorías de deterioro neurológico (B), al menos un síntoma de 3 categorías de deterioro inmunológico/gastrointestinal/genitourinario (C) y al menos un síntoma de deterioro del metabolismo energético/transporte (D).					

Obtenido: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S1138359321000915?token=35AA8A99110B8F08BE195F80A25B043601A8FD88E16CF469D26223E7E7280D975E29A04781F8FCA489FCAF6F3A676075&originRegion=us-east-1&originCreation=20230302054935>

Incidencia, Co-Ocurrencia Y Evolución De Características De COVID Prolongado: Un Estudio De Cohorte Retrospectivo De 6 Meses De 273,618 Sobrevivientes De Covid-19

Actualmente, el Síndrome COVID 19-Post Aguda, Síndrome de COVID Prolongado o COVID de larga duración es el término que se le atribuye a los síntomas persistentes por semanas o meses después de la enfermedad de Coronavirus (COVID 19) que afectan a varios sistemas corporales.

Un estudio realizado por Maxime Taquet et.al, capturo en diferentes subgrupos los factores de riesgo de las historias clínicas de pacientes diagnosticados de COVID 19: edad (45 años o más frente 10 a 44 años) (65 años o más frente 45 a 64 años) (22 a 44 años frente 10 a 21 años) , sexo (mujeres versus hombre) , raza (blancos contra no blancos), etnia, pacientes hospitalizados contra no hospitalizados, pacientes que requirieron o no cuidado en la unidad de terapia intensiva, pacientes con o sin leucocitos (los leucocitos son los marcadores inflamatorios), obesidad, hipertensión, asma, diabetes, enfermedad crónica, enfermedades respiratorias, enfermedad renal, abuso de sustancias, cardiopatía isquémica u otra enfermedad cardiaca, enfermedad hepática crónica, demencia, accidente cerebrovascular, lupus, trasplante de órganos, artritis reumatoide, psoriasis, estado socioeconómico, cáncer.

Algunas manifestaciones clínicas de COVID Prolongado pueden manifestarse en los primeros 90 días posteriores al COVID mientras que otras se presentan en la fase larga a los 6 meses posteriores al diagnóstico de la enfermedad del COVID 19 (inicio tardío de COVID Prolongado). Comparando resultados con una investigación realizada en Francia, mostró que los pacientes hospitalizados por COVID 19, 4 meses después presentaban una secuela de COVID prolongado. Otro estudio en pacientes que estuvieron hospitalizados por COVID 19

por un periodo de 6 meses manifestaron debilidad muscular, fatiga, dificultad para dormir, ansiedad, depresión y en porcentajes más bajos mialgias y dolor de cabeza.

Los síntomas más comunes del COVID Prolongado son los siguientes: dolor de pecho, dolor de garganta, síntomas abdominales, fatiga, malestar, ansiedad, depresión, dolor de cabeza, disfunción cognitiva, mialgia, respiración anormal, dolor prominente y persistente en el periodo de 3 a 6 meses después del COVID 19; cabe mencionar que los pacientes con influenza también muestran en porcentajes menores una manifestación clínica de COVID Prolongado pero significativamente mayor después de la enfermedad COVID 19, según estudio de Maxime Taquet et.al.

El estudio muestra que las secuelas de COVID prolongado o largo en el subgrupo del sexo las mujeres son más propensas a presentar mialgia, dolor de cabeza, ansiedad, depresión, síntomas abdominales, mientras que los hombres son más propensos a presentar dificultad respiratoria y síntomas cognitivos. Por edad los más jóvenes presentaron dolor de cabeza, ansiedad, síntomas abdominales, depresión en comparación con los pacientes mayores tenían más probabilidad de presentar dificultad respiratoria, dolor, fatiga y síntomas cognitivos. Por raza se observó mínima diferencia entre pacientes blancos y no blancos.

Finalmente, por la gravedad de la enfermedad del COVID 19 los pacientes con enfermedades más graves (hospitalizados, ingreso en la UTI o leucocitosis) presentan más manifestaciones clínicas con mayor dificultad cognitiva pero menos probabilidad de mialgia o dolores de cabeza. Otros síntomas y signos involucrados en funciones cognitivas posteriores a COVID 19 es la “Niebla Mental”, dificultad para encontrar palabras o mala concentración.

Síntomas Persistentes Posteriores Al Alta Y Calidad De Vida Relacionada Con La Salud Después De La Hospitalización Por Covid-19

La siguiente evaluación se hace debido a que hay pocos estudios relacionados con la sintomatología persistente posterior al alta y la calidad de vida que tienen los pacientes después de la hospitalización por COVID-19.

Mediante un cuestionario telefónico se obtuvieron los síntomas de los pacientes dados de alta, dentro de los puntos de exclusión fue que estuvieran postrados en cama. Para este estudio fueron incluidos personas que su estancia hospitalaria fuera del 15 de marzo al 14 de abril del 2020. A pesar de que los individuos involucrados se dividieron en dos grupos, los que necesitaban de cuidados intensivos y los que no, no se registraron diferencias en cuanto a la presencia de síntomas.

Dentro de los síntomas persistentes que se encontraron, los más frecuentes fueron:

- Fatiga (55%).
- Disnea (42%).
- Pérdida de memoria (34%).
- Trastornos del sueño (30,8%).
- Trastornos de la concentración (28%).
- Alopecia (20%).

La mayor parte de los pacientes para el momento de las entrevistas telefónicas, ya habían regresado a sus actividades laborales; y los pacientes que llevaban una vida deportiva antes de la infección del virus han logrado retomarla, aunque en menor intensidad a la realizada.

Se pudo observar cómo después de haber pasado poco más de 110 días del alta, los pacientes hospitalizados todavía persisten con síntomas, fatiga y disnea siendo más específicos. Con esto sólo resalta la necesidad de un seguimiento a largo plazo después del alta hospitalaria y la implementación de programas de rehabilitación.

En cuanto a los resultados de la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) fueron bastante favorables, debido a que la mayoría de los pacientes se reincorporaron a sus actividades laborales y profesionales. Dejando de lado el dolor y la incomodidad, no existió como tal una diferencia relevante a los síntomas persistentes o a la CVRS en los dos grupos de pacientes.

Se tiene que hacer hincapié en seguir evaluando a los pacientes después de la hospitalización por COVID-19 debido a que los síntomas persisten después de varios meses.

Covid-19: ¿De Una Enfermedad Aguda A Una Crónica? Posibles Consecuencias Para La Salud A Largo Plazo

Para el día de hoy ya se tiene registrado todas las manifestaciones con las que se presenta el virus de SARS-CoV-2 que produce la enfermedad que hizo alterar al mundo entero a principios del 2020, el COVID-19. Sin embargo, todavía quedan ciertos espacios en blanco por descubrir todas aquellas posibles complicaciones que pueda generar a largo plazo.

Debido al tiempo que este nuevo virus ha sido muy poco para poder descifrar las secuelas que tendrá a largo plazo, se tuvo que recurrir a otras enfermedades similares a este. De los coronavirus recientes que lograron transmitir a los humanos han sido el SARS-CoV-1 y el Síndrome Respiratorio de Oriente Medio, MERS-CoV. Los dos causaron grandes epidemias, uno en 2002 y otro en 2012, respectivamente.

Debido a las similitudes entre los virus anteriormente descritos es que se espera poder presentar futuras predicciones para los efectos a largo plazo del COVID-19.

A continuación, se presentará un listado categorizado por sistemas en los que se cree manifestará algún síntoma a largo plazo:

Manifestaciones Pulmonares

- Menor capacidad de ejercicio
- Anomalías intersticiales pulmonares
- Fibrosis pulmonar
- Engrosamiento pleural
- Capacidad de difusión

- Obstrucción del flujo de aire
- Restricción torácica

Manifestaciones Cardiovasculares

- Hipotensión
- Taquicardia
- Bradicardia
- Cardiomegalia
- Hiperlipidemia persistente
- Anomalías del sistema cardiovascular
- Trastornos del metabolismo de la glucosa
- EVC
- Lesión miocárdica aguda
- Miocardiopatía
- Miocarditis
- Arritmias

Manifestaciones Hematológicas

- Linfopenia
- Leucopenia
- Trombocitopenia
- Coagulación intravascular diseminada
- Leucocitosis

- Coagulopatía

Manifestaciones Renales

- Insuficiencia renal aguda
- Lesión renal aguda
- Hematuria
- Proteinuria

Manifestaciones del Sistema Nervioso Central

- Polineuropatía
- Encefalitis
- Trazo
- Hiposmia
- Dolor de cabeza
- Debilidad
- Alteración de la conciencia
- Neurodegeneración
- Deterioro cognitivo persistente

Manifestaciones Gastrointestinales

- Anorexia
- Vómitos
- Náuseas
- Dolor abdominal
- Diarrea
- Sangrado gastrointestinal
- Hepatitis aguda
- Daño hepático
- Estenosis microvascular moderada
- Pancreatitis aguda

Hasta ahora todas las manifestaciones a largo plazo de la enfermedad por COVID-19 está muy generalizada y no se sabe bien las repercusiones que tendrá, por lo que es realmente necesario el seguimiento para concebir cuál será la gravedad a largo plazo en todos los sistemas.

Carga De Síntomas Post-Covid-19: ¿Qué Es El COVID–19 Prolongado Y Cómo Debemos Manejarlo?

A los pacientes que sufrieron neumonía por COVID-19 y llevaron tratamiento se les llevó un seguimiento a todos los que sí cumplían con los requisitos. Este trabajo se llevó a cabo con pacientes que habían sido dados de alta de los hospitales universitarios de Hull.

El número de pacientes que cumplía con los criterios de inclusión fue de 298 de los 387 pacientes que fueron dados de alta, por diferentes cuestiones sólo se les dieron seguimiento a 134 pacientes. Se les pidió una radiografía de tórax para admisión y durante el seguimiento se les realizó otra para poder comparar los resultados del tratamiento.

De la información recabada, se incluyeron datos demográficos, los síntomas (en todo el tratamiento), la admisión aguda por COVID-19 y el tratamiento de cada paciente.

Durante el seguimiento de síntomas en los pacientes los problemas respiratorios fueron los que encabezaban la lista con un 60% para ser precisos. Los síntomas que también se presentaron, aunque con menos porcentaje al anterior fueron; las mialgias, fatiga extrema, ansiedad, problemas en el estado de ánimo y con poco menos del 36% del seguimiento de los casos se dieron trastornos del sueño. De todos los síntomas que se experimentaron los dividieron en tres:

- El primer grupo se formó por mialgias y fatiga.
- En el segundo grupo se caracterizaba por los cambios de ánimo, ansiedad y trastornos de sueño.
- Mientras que en el grupo 3 se encontraban los problemas de memoria, deterioro cognitivo y déficit de atención.

Tabla 2 Visualización de la carga de síntomas en el seguimiento, estratificado por nivel de atención, sexo y tiempo hasta el seguimiento

	Todos los pacientes (n= 134)	UCI de planta (n= 27) (n= 107)	Masculino (n= 88)	Mujer (n= 46)	Seguimiento 47-75 días (n= 7)	Seguimiento 76-100 Días (n= 26)	Seguimiento 101-125 Días (n= 78)	Seguimiento 126-167 Días (n= 23)	
Síntomas en el seguimiento (%)									
Jadeante- ness	80 (59,7)	60 (56,1)	19 (70,4)	51 (58,0)	29 (63,0)	5 (71,4)	19 (73,1)	43 (55,1)	13 (56,5)
Mialgia	69 (51,5)	53 (49,5)	16 (59,3)	39 (44,3)	30 (65,2)	6 (85,7)	18 (69,2)	33 (42,3)	12 (52,2)
Ansiedad	64 (47,8)	52 (48,6)	12 (44,4)	33 (37,5)	31 (67,4)	4 (57,1)	16 (61,5)	34 (43,6)	10 (43,5)
Extremo fatiga	53 (39,6)	44 (41,1)	9 (33,3)	27 (30,7)	26 (56,5)	5 (71,4)	13 (50,0)	26 (33,3)	9 (39,1)
Bajo estado de ánimo	53 (39,6)	43 (40,2)	10 (37,0)	29 (33,0)	24 (52,2)	4 (57,1)	11 (42,3)	30 (38,5)	8 (34,8)
Memoria perjudicar- mento	50 (37,3)	43 (40,2)	7 (25,9)	24 (27,3)	26 (56,5)	3 (42,9)	12 (46,2)	24 (30,8)	11 (47,8)
Trastornos del sueño turbante	47 (35,1)	37 (34,6)	10 (37,0)	24 (27,3)	23 (50,0)	4 (57,1)	11 (42,3)	27 (34,6)	5 (21,7)
Tos	47 (35,1)	42 (39,3)	5 (18,5)	27 (30,7)	20 (43,5)	2 (28,6)	11 (42,3)	29 (37,2)	5 (21,7)
Atención déficit	34 (25,4)	29 (27,1)	5 (18,5)	18 (20,5)	16 (34,8)	3 (42,9)	9 (34,6)	16 (20,5)	6 (26,1)
pleurítico cofre	24 (17,9)	23 (21,5)	1 (3,7)	14 (15,9)	10 (21,7)	1 (14,3)	3 (11,5)	17 (21,8)	3 (13,0)
Dolor de garganta	17 (12,7)	12 (11,2)	5 (18,5)	10 (11,4)	7 (15,2)	2 (28,6)	4 (15,4)	8 (10,2)	3 (13,0)
Fiebre	14 (10,4)	14 (13,1)	0 (0)	6 (6,8)	8 (17,4)	1 (14,3)	1 (3,8)	11 (14,1)	1 (4,3)
Anosmia	13 (9,7)	13 (12,1)	0 (0)	8 (9,1)	5 (10,9)	0 (0)	3 (11,5)	8 (10,2)	2 (8,7)
Cognitivo perjudicar- mento	13 (9,7)	11 (10,3)	2 (7,4)	5 (5,7)	8 (17,4)	1 (14,3)	5 (19,2)	4 (5,1)	3 (13,0)
Definir clave ciencia	12 (9,0)	11 (10,3)	1 (3,7)	8 (9,1)	4 (8,7)	0 (0)	4 (15,4)	6 (7,7)	2 (8,7)
Erupción	11 (8,2)	11 (10,3)	0 (0)	5 (5,7)	6 (13,0)	0 (0)	1 (3,8)	9 (11,5)	1 (4,3)
Síntomas grupo A *	41 (30,6)	34 (31,8)	7 (25,9)	19 (21,6)	22 (47,8)	4 (57,1)	13 (50,0)	18 (23,1)	6 (26,1)
Síntomas grupo Ba	21 (15,7)	18 (16,8)	3 (11,1)	13 (14,8)	8 (17,4)	2 (28,6)	4 (15,4)	10 (12,8)	5 (21,7)
Síntomas grupo Cb	19 (14,2)	17 (15,9)	2 (7,4)	12 (13,6)	7 (15,2)	2 (28,6)	3 (11,5)	11 (14,1)	3 (13,0)
EQ-5D-5L índice valor	0,657 (0,30)	0,650 (0,30)	0,668 (0,29)	0,676 (0,31)	0,610 (0,28)	0,486 (0,26)	0,629 (0,35)	0,660 (0,29)	0,708 (0,28)
Puntuación media de la escala de disnea MRC (rango)									
Antes	1 (1-5)	1 (1-5)	1 (1-4)	1 (1-5)	1 (1-5)	1 (1-5)	1 (1-4)	1 (1-5)	1 (1-4)
Después	2 (1-5)	2 (1-5)	2 (1-5)	2 (1-5)	3 (1-5)	3 (2-5)	2 (1-5)	2 (1-5)	2 (1-5)

* Grupo de síntomas A = Mialgia, fatiga

«Grupo de síntomas B = Bajo estado de ánimo, ansiedad, trastornos del sueño

»Grupo de síntomas C = deterioro de la memoria, déficit de atención, deterioro cognitivo

Obtenido: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00408-021-00423-z>

Como dato extra recabado, se encontró que fue más propenso el sexo femenino a presentar los síntomas anteriormente mencionados en la categoría A.

Las radiografías de tórax del inicio del tratamiento se compararon con las tomadas para el seguimiento y no hubo relación con algún cambio para bien ni para mal de los pacientes.

Más del 80% de los pacientes presentaba por lo menos un síntoma en su seguimiento demostrando que se debe de prestar más atención a la correlación que tiene la gravedad en la fase aguda de la enfermedad por COVID-19 y los síntomas que se presentarán y perdurarán algunos en la fase de LONG-COVID.

A pesar de toda la información obtenida todavía hay demasiada escasez de la información para determinar si realmente el Long-COVID es realmente una nueva enfermedad con fisiopatología distinta. Se sugiere como nueva manifestación de un fenómeno reconocido el cual se observa en fenómenos traumáticos, siendo diferente del efecto persistente de COVID-19.

2.- ARTÍCULOS RECIENTES QUE YA LO DEFINEN COMO SX. POST- COVID.

Long COVID: Definición Actual

Se define como COVID Prolongado a los síntomas que duran más del tiempo estimado después de la infección por SARS-COV-2. Para considerar los síntomas como Post agudos o Post COVID crónicos existen cuatro etapas de acuerdo al tiempo que transcurre en manifestarse un síntoma posterior al COVID, (Fernández de la Peña, 2021):

1. Síntomas relacionados a la infección (hasta 4-5 semanas después del inicio de los síntomas).
2. Síntomas COVID (a partir de la semana 5 hasta la semana 12 después del inicio de los síntomas).
3. Síntomas POST-COVID Prolongado (a partir de la semana 12 hasta la semana 24).
4. Síntomas POST-COVID Persistente (más de 24 semanas).

Se confirman dos etapas para referirse a las secuelas a largo plazo por la infección de SARS-COV-2:

1. Secuelas Post-aguda de SARS-COV-2: PASC (de la semana 5 hasta la semana 12 después del inicio de los síntomas).
2. Secuelas Post-COVID Crónica (más de 12 semanas).

De acuerdo al tipo y naturaleza del síntoma Post-COVID:

TIPO

1. Exacerbado: el paciente muestra un síntoma en particular antes de la infección y posteriormente ese síntoma empeora.
2. Aparición Tardía: aparece un nuevo síntoma en el paciente que se encuentra en fase aguda de la infección (aparece después de un periodo de latencia).
3. Persistente: nuevo síntoma experimentado por el paciente que se encuentra en la fase aguda de la infección el cual permanece sin disminución o atenuación.

NATURALEZA

1. Fluctuante: disminución de los síntomas POST-COVID 30 días después del inicio o hospitalización.
2. Recurrente: aumenta 60 días después, disminuye mayor a 90 días después.

Guía Nice Sobre COVID Largo

La guía National Institute for Health and Care Excellence (NICE) define los efectos a largo plazo de la enfermedad de COVID 19:

1. COVID 19 sintomático continuo: síntomas entre 4 y 12 semanas desde el inicio de los síntomas de infección aguda.
2. Síndrome POST COVID 19: síntomas de más de 12 semanas desde el inicio de los síntomas de infección aguda.

Long COVID: Una Descripción General

Los individuos expuestos al virus del SARS-CoV-2 comienzan a manifestar síntomas 4- 5 días posteriores a la exposición.

COVID AGUDO, Carole H. Sudre et.al clasifícoen seis grupos de síntomas:

1. Gripe sin fiebre, anosmia, dolor torácico, dolor de garganta, mialgia, tos, cefalea.
2. Gripe con fiebre, anosmia, cefalea, tos, fiebre, pérdida del apetito, ronquera, tos.
3. Gastrointestinales (dolor abdominal, vómito, diarrea), pérdida del apetito, cefalea, anosmia, dolor de garganta, dolor torácico, sin presencia de tos.
4. Nivel uno severo: dolor torácico, fatiga, cefalea, anosmia, tos, ronquera, fiebre.
5. Nivel dos severo: cefalea, anosmia, tos, ronquera, pérdida del apetito, dolor torácico, mialgia, fatiga, dolor de garganta, confusión, fiebre.
6. Nivel tres severo: anosmia, cefalea, tos, pérdida del apetito, dolor de garganta, ronquera, fiebre, dolor torácico, confusión, mialgia, dolor abdominal, diarrea, dificultad para respirar, tos, fatiga.

El SARS-CoV-2 puede provocar complicaciones pulmonares:

1. Tos crónica.
2. Enfermedad Pulmonar Fibrótica (fibrosis post-covid, síndrome de dificultad respiratoria aguda).
3. Enfermedad Vascular Pulmonar.
4. Bronquiectasias.

Problemas Cardiacos:

1. Reserva de flujo miocárdico alterada por lesión microvascular.
2. infarto de miocardio.
3. Frecuencia cardiaca lábil.
4. Miocarditis.
5. Pericarditis.
6. Arritmias altamente mortales.
7. Muerte cardiaca súbita.
8. Insuficiencia cardiaca.

Otros:

1. Aneurisma de arteria coronaria.
2. Arteriosclerosis acelerada.
3. Enfermedad tromboembólica venosa y arterial.
4. Embolia pulmonar mortal.
5. Aneurisma aórtico.

Algunos de los problemas mencionados anteriormente pueden presentarse como COVID prolongado.

Recuperación de la infección por SARS-CoV-2:

1. Leve: 7 a 10 días después del inicio de los síntomas.
2. Grave: 3 a 6 semanas.

Las personas recuperadas de la infección por SARS-CoV-2 desarrollan síntomas nuevos o persistentes (uno o más síntomas de COVID agudo) que perduran por semanas o meses, se define como “COVID prolongado”, “Transportistas Largos” o “Síndrome Post-COVID”, naturaleza continua o recurrente y remitente.

Factores de riesgo para LONG COVID:

1. Presencia de más de 5 síntomas en la etapa aguda de gravedad leve o grave.
2. Presencia de comorbilidades.
3. Mayores riesgos en mujeres que hombres.

Clasificación de LONG COVID por la duración de los síntomas:

1. COVID corto.
2. COVID agudo: más de 3 semanas y menos de 12 semanas.
3. COVID crónico: más de 12 semanas.

Síntomas más comunes POST-COVID:

1. Disnea.
2. Fatiga.
3. Fiebre baja.
4. Dolor Torácico.
5. Mialgia.
6. Debilidad Muscular.
7. Tos.
8. Palpitaciones.
9. Cefalea.

El dolor de cabeza es uno de los síntomas iniciales de COVID 19 y un síntoma posterior a la infección durante al menos 6 meses, Paolo Martelletti et. al, refiere que los pacientes infectados por COVID 19 que padecen migraña, multiplica la crisis; empeorando la migraña preexistente.

10. Caída del cabello.

11. Alteración de la Marcha.

12. Alteración del Equilibrio.

13. Problemas Neurocognitivos

- Memoria
- Concentración
- Insomnio
- Depresión
- Ansiedad

14. Artralgia.

15. Erupción cutánea.

16. Daño renal.

17. Náuseas.

18. Ictericia.

19. Diarrea.

20. Malestar Abdominal.

21. Estreñimiento.

22. Vómito.

23. Sarpullido.

24. Dolor de Garganta.

25. Anosmia.

26. Estrés Postraumático.
27. Sensación de Hormigueo.
28. Niebla mental.
29. Lesión maculopapular.
30. Urticaria en las extremidades.
31. Lesión nerviosa periférica focal o multifocal (pacientes que recibieron ventilación en decúbito prono por síndrome de dificultad respiratoria aguda).
32. Pérdida de condición física, delirio, miopatías y neuropatías (pacientes ingresados a la UCI).

Basado en un estudio en Italia la prevalencia de síntomas POST-COVID a ocasionado en los pacientes recuperados de la infección por SARS-CoV-2:

1. Baja calidad de vida
2. Incapacidad para realizar actividades de la vida diaria

Long COVID. Las Narrativas De La Enfermedad

El 'Long COVID' es la enfermedad definida por pacientes en grupos de redes sociales que buscan o brindan apoyo a personas que también padecieron de COVID-19 y que al principio fueron rechazados por la comunidad médica. Se recurrieron a grupos de diferentes comunidades en línea y se analizaron las historias de 114 personas de las cuales 45 pertenecen al área de la salud.

Al principio de la enfermedad se le definió como una enfermedad respiratoria, presentada mayormente como una neumonía, cuando en las descripciones por el COVID prolongado, los pacientes manifiestan que llevaban mucho tiempo y que no sólo se presentaban síntomas respiratorios. No se encontraba una relación en los casos leves o severos el padecer estos síntomas tras sufrir de COVID-19.

Todos los participantes manifestaron variados e inconsistentes síntomas que iban y venían como:

- Sarpullido,
- Tos,
- Asma leve,
- Dolores de cabeza,
- Parestesias en los pies y
- Embotamiento cognitivo

Todos estos síntomas se podían presentar al mismo tiempo o variaba en tiempo y la fuerza con la que se manifestaban.

La mayoría de las personas se sintieron identificadas y apoyadas al reconocer que no eran los únicos que no pasaban por la misma situación tanto en los síntomas como en el poco apoyo que recibían del personal médico. En estos grupos de apoyo en línea comparten sus historias, cuando comenzaron sus síntomas de la COVID-19 hasta cómo han tratado síntomas que permanecen aún después de tanto tiempo.

En este estudio se describe el apoyo y la unión de diferentes personas en varias comunidades en línea y que relatan sus experiencias luchando con los síntomas que el COVID prolongado había provocado en ellos. De las características más notables de las narraciones fue lo impredecible de los síntomas y la naturaleza tan extraña con la que aparecían y se iban. Gracias a todas las narrativas dadas por los pacientes se puede comprender más a fondo la nueva enfermedad a largo plazo.

Síndrome De COVID Largo-Aspectos Generales

A poco más de un año que el nuevo virus de SARS-CoV-2 arribara a nuestras vidas y poder comprender la historia natural de la enfermedad, los trabajos de investigación recientes han compartido la importancia que tiene la enfermedad de COVID-19 a largo plazo, debido a que algunos de los pacientes que dieron positivo a COVID-19 persistían algunos síntomas varios meses después de recuperarse de la enfermedad.

Hasta hoy no existe una definición oficial aceptada a las etapas del COVID-19 pero, hay tres categorías utilizadas como margen de referencia:

- COVID-19 agudo: los síntomas duran hasta 4 semanas de haber iniciado la enfermedad.
- COVID-19 sintomático en curso: Los síntomas persisten después de 4 a 12 semanas de haber iniciado la enfermedad.
- Post-COVID-19: El desarrollo de los síntomas puede variar, ya que se pueden generar durante la enfermedad o después de haber padecido COVID-19, y persisten por más de 12 semanas.

Dentro de la gama de síntomas que se pueden presentar en la enfermedad, existen 4 que son las más comunes; fatiga, dificultad para respirar, dolor de pecho y tos. Aparte de los síntomas físicos también existe la presencia de síntomas cognitivos y psicológicos dentro de ésta. La pérdida de la memoria y dificultad en la concentración son los problemas más frecuentes en los pacientes que padecieron COVID-19.

Síntomas físicos

MÁS COMUNES	MENOS COMUNES
<ul style="list-style-type: none"> ● Fatiga. ● Disnea (dificultad para respirar). ● Dolor de pecho. ● Tos. 	<ul style="list-style-type: none"> ● Anosmia (pérdida del olfato). ● Dolor de cabeza. ● Dolor articular. ● Síndrome sicca (trastorno que destruye glándulas que producen saliva y lágrimas). ● Rinitis (afecciones en la nariz). ● Disgeusia (alteración en el gusto). ● Pérdida del apetito. ● Vértigo. ● Mialgia (dolor muscular). ● Insomnio. ● Alopecia. ● Diarrea. ● Sudoración. ● Náuseas. ● Neuropatía periférica. ● Erupciones cutáneas. ● Pérdida de audición (repentina y unilateral). ● Tinnitus (problemas del oído).

Después de que se reportara un escaso grupo al que le dio el síndrome de Guillain-Barré tras la enfermedad por COVID-19, un estudio de cohorte demostró que no hay una similitud entre la COVID-19 y la SGB.

Todavía no existe suficiente información acerca del COVID-19 prolongado y sus síntomas, por lo que hay menos información de los resultados a largo plazo en el área pediátrica, por lo que es importante llevar un debido seguimiento a los niños que padecen la enfermedad para que se pueda delimitar los riesgos y resultados a largo plazo.

La mayoría de las personas que se han recuperado de la enfermedad por COVID-19 les ha costado regresar a sus actividades normales y respectivos centros de trabajo, ya que gran parte de ellos no se habían recuperado por completos a los cinco meses después del alta, el otro porcentaje de pacientes regresó a trabajar pasando 60 días de recibir el alta.

Hay síntomas que desaparecen de manera más rápida, como puede ser la fiebre y los escalofríos. Respecto a los síntomas gustativos y olfativos los resultados varían ya que en algunos estudios estos se recuperan casi por completo en un mes, mientras que en otros los estudios reflejaron que persisten por mucho más tiempo.

Las personas que tienen más predisposición a tener el síndrome de COVID prolongado son las mujeres, los mayores de edad y todos aquellos que manifestaron más de cinco síntomas durante la primera semana de haber adquirido el virus. Cuando las personas tienen más de 65 años o presentan alguna comorbilidad aumenta el riesgo de que pueda ser hospitalizada.

Todavía no hay una evaluación y tratamiento específico reconocido para este síndrome, la terapia para los pacientes está enfocada en la atención de los síntomas persistentes, el cual tiene un enfoque interdisciplinario.

En este estudio se reconocen los nombres de síndrome PASC o Long COVID si los síntomas llegan a persistir por más de 28 días.

COVID A Largo Plazo: ¿Efectos A Largo Plazo?

Numerosos pacientes que se han recuperado de la infección por COVID-19 manifestaron una serie de complicaciones pasado los 3 meses de inicio de la enfermedad, tal fue la magnitud de las personas afectadas que; un revuelo en redes sociales por los mismos pacientes, manifestando sus persistentes síntomas, logró tiempo después que la comunidad de médicos y científicos reconociera y se denominará LONG-COVID o POST-COVID.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) reconoció que "algunas personas que han tenido COVID-19, independientemente de haber sido hospitalizadas, continúan experimentando síntomas, como fatiga, síntomas cardiovasculares, respiratorios y neurológicos".

En los primeros estudios los porcentajes de COVID prolongado fluctuaba de 30% al 80% de los supervivientes y la mayoría de los pacientes no necesitó de hospitalización cuando tuvieron la enfermedad de COVID-19. Se espera que la prevalencia de los síntomas posteriores al COVID sea de un tercio del total de casos por COVID-19 en toda la población.

Hablando de las manifestaciones clínicas se encuentran:

Síntomas constitucionales

- Fatiga.
- Pérdida de atención.
- Alteración de la memoria.

Eventos relacionados con órganos y sistemas

- Sistema inmunológico.
- Sistema respiratorio.
- Sistema cardiovascular.
- Sistema neurológico.
- Sistema muscular.
- Sistema hematológico.
- Sistema gastrointestinal.
- Sistema renal.
- Sistema urinario.
- Sistema endócrino.

Tiene que haber pasado un lapso de 12 semanas desde que iniciaron los síntomas para poder diagnosticar COVID PROLONGADO, hasta ahora no se ha establecido la existencia de un COVID prolongado crónico. En estudios recientes se informa que puede prevalecer hasta 1 año (después de iniciado los síntomas).

Los síntomas individuales pueden variar con el tiempo que se presenten, ya sea que persistan aún más o ya se quiten. En los pacientes pediátricos el 10% de los que contrajeron el virus tienen síntomas persistentes. Se ha demostrado que el COVID prolongado puede existir independientemente de si tenían alguna enfermedad preexistente o no.

La mayoría de los posibles pacientes afectados con LONG-COVID manifiestan la presencia de estos síntomas:

- Palpitaciones, deben de ser consideradas cuidadosamente debido a que son una causa frecuente de asistencia médica.
- Dolor en pecho.
- Síndrome de taquicardia postural Post-covid-19 (POTS).
- Afectación cardiovascular (Insuficiencia cardíaca).
- Eventos trombóticos.
- Miocarditis, pericarditis.

El tratamiento que se aplica a los pacientes diagnosticados sólo con los síntomas es empírico y dirigido a controlar los síntomas subjetivos. El LONG-COVID no es del todo comprendido y manifiesta una etiología incierta.

Secuelas Post Aguda Del Síndrome Del Sars-Cov-2: Solo El Comienzo

El COVID 19 ha provocado a nivel global millones de casos confirmados y miles de muertes, sin embargo, la mayor parte de los pacientes recuperados de la enfermedad del coronavirus han presentado un síndrome postviral que dura varios meses; conocido como: síndrome de COVID prolongado o transportistas largos, para el artículo de Shereif et. al,” secuelas posts agudas de SARS-COV-2 (PASC)”.

Se llevó a cabo una investigación donde se incluyeron a pacientes que manifestaron secuelas posts agudas de SARS-COV-2 con cuadro de infección leve a grave, atendidos de manera ambulatoria u hospitalizados. Un 30% de pacientes con COVID 19 pueden experimentar PASC, pero pacientes con infección aguda grave tienen mayor probabilidad de manifestarla.

SISTEMA PULMONAR

Según Shah et. al el 58% de los pacientes presenta una función pulmonar atípica, por medio de autopsia en pacientes con la enfermedad de COVID 19 detectaron:

1. Fibrosis
2. Inflamación pulmonar
3. Miocarditis
4. Anomalías en hígado

Razón por la cual los pacientes recuperados de la infección por COVID 19 manifiestan hasta 3 meses posteriores a la infección:

1. Fatiga
2. Dificultad para respirar
3. Tos

Los síntomas respiratorios pueden relacionarse a la fibrosis pulmonar por la invasión de los mastocitos y desarrollo de tormenta de citocinas que estimulan los fibroblastos para posteriormente desarrollar fibrosis pulmonar.

SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

1. Anosmia
2. Ageusia
3. Mialgia similar a migrañas
 - Mialgia y fatiga similar a encefalomiелitis miálgica/síndrome de fatiga crónica
4. Niebla mental

SISTEMA GASTROINTESTINAL

La enfermedad del COVID 19 puede alterar la microbiota intestinal con el agotamiento de microorganismos beneficiosos provocando así secuelas post agudas en el sistema gastrointestinales:

1. Diarrea
2. Dispepsia
3. Síndrome de intestino irritable

SISTEMA CARDIOVASCULAR

En fase aguda de la infección se puede manifestar miocarditis e infarto agudo al miocardio que da lugar a secuelas de insuficiencia cardiaca ventricular y auricular, insuficiencia sistólica y diastólica.

Síntomas que se presentan durante la infección aguda y persisten hasta 6 meses después de la infección empeorando después de las actividades físicas:

1. Dolor de pecho
2. Palpitaciones
3. Dificultad para respirar

Otras afecciones posteriores al COVID 19 observado por estudios diagnósticos:

1. 6 semanas posteriores a la infección de COVID por medio de resonancia magnética cardiaca se observó:
 - Fibrosis cardiaca a largo plazo puede provocar arritmias cardíacas o muerte súbita cardiaca
 - Edema miocárdico
2. 3 meses posteriores a la infección aguda por media de biopsia endomiocárdica se observó:
 - Infiltración linfocítica

Caracterización De COVID Largo: Una Revisión Sistemática Viva

El Instituto Nacional para la Excelencia en la Salud y la Atención alude que pasadas 12 semanas con síntomas persistentes se llega a conceptuar el nombre de síndrome posterior al COVID-19. Se estima que alrededor de 1 de cada 10 personas a los que sus síntomas han persistido por 12 semanas, han salido gracias a diferentes métodos, sin embargo se ignora realmente la cantidad de personas que lo manifiestan.

El Instituto Nacional de Investigación en Salud sugirió que la enfermedad del COVID-19 largo puede radicar en distintos y variados síndromes clínicos como el síndrome de fatiga crónica o el síndrome de cuidados post-intensivos. El objetivo de este estudio es llegar a tener una categorización exacta y concisa de COVID prolongado ya que influirá a que las personas tengan un mejor conocimiento de los síntomas y que el personal de la salud y a fines (investigadores, terapeutas, médico rehabilitador, etc.) dirijan su atención a la prevención, el tratamiento y apoyo para una mejor organización y respuesta ante los efectos a largo plazo desconocidos causados por el virus.

La opción de la revisión sistemática ‘viva’ dispone la ventaja de renovar y así mantener actualizada la información. El hallazgo de la información se basó en 5 diferentes buscadores con una duración de poco más de dos meses, dentro de los criterios aptos en las referencias encontradas debían ser por lo menos 100 personas confirmadas o sospechosas con al menos 12 semanas de síntomas. De los estudios recabados sólo 39 cumplieron con los criterios de inclusión, el rango de edad comprendía desde los 9 años hasta los 93. La mayoría de los estudios tuvo un riesgo de sesgo moderado, el alto riesgo se dio con más frecuencia para la validez externa.

En un metaanálisis para saber cuáles son los signos y síntomas más comunes del COVID prolongado, los resultados arrojados fueron, en primer lugar, con el 41% debilidad, en segundo lugar, malestar general con 33%, con 31% fatiga, en cuarto lugar, con 26% deterioro de la concentración y por último con un 25% disnea. De todos los estudios revisados se informó que casi el 40% de los pacientes refirieron tener un acortamiento en su calidad de vida. Dentro de los signos y síntomas menos prevalentes (menor al 20%) los pacientes mencionaron; la sudoración, ansiedad, dolor de cabeza y garganta. Los factores de riesgo encontrados destacan la edad, comorbilidades, sexo, el origen étnico y el peligro en el que estuvo durante la fase aguda.

Con las referencias aquí planteadas podemos concluir diciendo que el COVID prolongado adscribe a las personas que pasaron la enfermedad en sus casas, como a los que tuvieron que pasar por el área de terapia intensiva con un cuadro severo del virus. Al realizar este estudio se advirtió, principalmente en países de bajos recursos económicos, una escasez de información con los trabajos de investigación en temas como los efectos a largo plazo del COVID- 19, estudios enfocados en pediatría, factores de riesgo en la etapa aguda, entre otros. Los efectos a largo plazo del COVID-19 deben ser considerados como máxima prioridad para posteriores investigaciones, ya que se requiere de información precisa y respaldada para poder definir el COVID prolongado, para mejores resultados en la recuperación de los pacientes a largo plazo.

El Síndrome Pos-Agudo De COVID 19 (Long COVID)

El coronavirus tipo 2 causante del Síndrome respiratorio agudo severo (SARS-Cov-2) ha provocado millones de muertes a nivel global y millones de casos confirmados por el virus.

Los síntomas más comunes en pacientes infectados por la COVID- 19 son: dolor de garganta, tos, fiebre, disnea y dolor torácico.

Se denomina síndrome de COVID-19 post aguda o LONG COVID a los síntomas que duran más de 12 semanas desde la fase aguda de la infección.

Síntomas más comunes del síndrome de COVID-19 post-aguda:

1. Fatiga (síntoma más destacado)
2. Disnea (más significativo en aquellos que ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos y requirieron ventilación mecánica o no invasiva)
3. Mialgia
4. Tos
5. Dificultad para dormir
6. Ortopnea
7. Intolerancia al ejercicio por insuficiencia respiratoria o cardiaca
8. Miembros Inferiores hinchados
9. Dolor torácico
10. Palpitaciones con esfuerzo leve
11. Sudores nocturnos
12. Anemia leve

Definición De Caso Clínico De Condición Post Covid-19 Por Consenso De Delphi

Para comprender mejor el siguiente trabajo tenemos que hablar primero en la definición del método Delphi, el cual se refiere a un acuerdo prospectivo, en el que un grupo de expertos, de manera anónima responden diferentes cuestionarios, en el cual el contenido es el objeto de la investigación.

Los efectos secundarios que se producen sean cual haya sido el cuadro clínico de la infección, éstos se pueden producir en varios sistemas siendo el sistema pulmonar, cardiovascular y el sistema nervioso los más comunes; también suelen presentarse efectos secundarios psicológicos. Cabe recalcar que estos pacientes representan aproximadamente entre el 10% al 20%, la mayoría de pacientes que han sido infectados por la enfermedad COVID-19 se recuperan por completo.

Esta nueva afección en las que se presentan efectos a largo plazo ha pasado por nombres distintos como el COVID prolongado o el término recomendado por la OMS, la afección posterior al COVID-19; todavía no se tiene una definición precisa, se requiere de mayor investigación a nivel mundial. Las personas que han sido casos sospechosos o confirmados por la enfermedad por coronavirus 19 (COVID-19) con síntomas que han persistido por más de 12 semanas como la fatiga y la dificultad para respirar se le conoce como la condición posterior al COVID-19. Para esta condición es difícil de saber cómo se presentarán los síntomas ya que estos pueden aparecer tras haberse recuperado de un cuadro agudo grave, que puede persistir desde el inicio de la enfermedad.

En el presente estudio se realizó el método delphi, el cuál estuvieron involucrados pacientes, pacientes-investigadores, expertos externos, personal de la OMS y otros, éstos estuvieron

divididos en diferentes categorías como edad, género, especialidad, área de especialización y geografía, con el objetivo de poseer una representación diversa de participantes. En la primera ronda fue un total de 265 participantes, a diferencia de la segunda ronda que contó con un total de 195 participantes, gracias a esto se pudo identificar diferentes variables con la finalidad de encontrar una definición de caso clínico de condición post COVID-19. Los participantes fueron seleccionados por medio de una lista de pacientes que asistieron a un seminario web que había realizado anteriormente la OMS acerca de la afección posterior al COVID-19, se les envió una carta de reclutamiento explicando el proceso y la finalidad del estudio.

Las respuestas de los participantes dentro del estudio fueron anónimas y se tabularon por grupos, la primera ronda del ejercicio Delphi fue de 14 días, mientras que la segunda ronda dilató 8 días teniendo un descanso de 5 semanas entre la primera y segunda ronda.

En la siguiente tabla está representado demográficamente a los 265 participantes que fueron de la ronda 1 de los cuales, 52,1% eran expertos externos, el 23% fueron pacientes, 12,5% personal de la OMS, el 6,8% pacientes-investigadores y 5,7% otros. La mayoría de los participantes fueron hombres, representando un 55,5% del total por distribución por sexos, la mediana edad comprendida rondaba entre cincuenta y sesenta años. No existieron diferencias significativas en las estadísticas con los participantes de la ronda 2.

Tabla 1. Características demográficas de los participantes

Variable y valores	Ronda 1, n (%)	Ronda 2, n (%)
Grupo de partes interesadas		
Paciente	61 (23,0)	47 (24,1)
Paciente-investigador	18 (6,8)	13 (6,7)
Experto externo	138 (52,1)	103 (52,8)
Personal de la OMS	33 (12,5)	22 (11,3)
Otro	15 (5,7)	10 (5,1)
Género		
Mujer	115 (43,4)	86 (44,1)
Masculino	147 (55,5)	107 (54,9)
No binario	1 (0,4)	0
Prefiero no decirlo	2 (0,8)	2 (1,0)
Rango de edad		
20 a 29 años	16 (6,0)	11 (5,6)
30 a 39 años	53 (20,0)	42 (21,5)
40 a 49 años	86 (32,5)	63 (32,3)
50 a 59 años	73 (27,5)	52 (26,7)
60 a 69 años	32 (12,1)	22 (11,3)
70 a 79 años	4 (1,5)	4 (2,1)
90 años o más	1 (0,4)	1 (0,5)
Región de la OMS		
africano	9 (3,4)	8 (4,1)
americano	53 (20,0)	36 (18,5)
Mediterráneo oriental	7 (2,6)	4 (2,1)
européo	94 (35,5)	70 (35,9)
Sudeste Asiático	10 (3,8)	8 (4,1)
Pacífico oeste	19 (7,2)	18 (9,2)
País no especificado	73 (27,5)	51 (26,2)
Grupo de ingresos del Banco Mundial		
Altos ingresos	140 (52,8)	110 (56,4)
Ingresos medianos altos	37 (14,0)	22 (11,3)
Ingresos medianos bajos	13 (4,9)	10 (5,1)
De bajos ingresos	2 (0,8)	2 (1,0)
País no especificado	73 (27,5)	51 (26,2)
Total	265 (100)	195 (100)

Obtenido: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/349926/WHO-2019-nCoV-Post-COVID-19-condition-Clinical-case-definition-2021.1-spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

Dominio número	Nombre de dominio
1	Historia de infección por SARS-CoV-2
2	Confirmación de laboratorio de SARS-CoV-2
3	Período mínimo de tiempo desde la aparición de los síntomas (o desde la fecha de la prueba positiva para asintomáticos) <u>3 meses</u>
4	Duración mínima de los síntomas <u>al menos 2 meses</u>
5	Síntomas y / o deficiencias: disfunción cognitiva, fatiga, dificultad para respirar, otros
6	Número mínimo de síntomas
7	<u>Agrupación de síntomas</u>
8	Naturaleza de los síntomas a lo largo del tiempo: (<u>fluctuante</u> , aumentando, <u>nueva aparición</u> , persistente , <u>reincidente</u>)
9	Secuelas de complicaciones bien descritas de COVID-19 (accidente cerebrovascular, ataque cardíaco, etc.)
10	Los síntomas no se pueden explicar con un diagnóstico alternativo.
11	Aplicación de la definición a diferentes poblaciones: <i>Incluir una definición separada para niños, otros</i>
12	<i>Impacto en el funcionamiento diario</i>

Nota: Consenso logrado en **La ronda 1**, en *La ronda 2* y después Mesa redonda de Delphi.

Obtenido: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/349926/WHO-2019-nCoV-Post-COVID-19-condition-Clinical-case-definition-2021.1-spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

Una vez recabados los resultados de las diferentes medidas de protocolos, se presentó una definición de caso clínico de una condición post COVID-19, la definición es compatible con previas sugerencias de otros lugares, puede que vaya cambiando eventualmente si salen nuevas pruebas y si las consecuencias del COVID-19 sigan evolucionando.

La fortaleza que tuvo este estudio es que utilizaron una metodología basada en protocolos, el método Delphi, con participantes de países que representan a todas las regiones de la OMS, aparte de grupos de ingresos del Banco Mundial.

Todavía quedan muchas cosas que desconocemos acerca de la COVID-19 y sus secuelas, por lo que se seguirá planteando como un desafío en el futuro inmediato, el presente trabajo contribuirá a futuras investigaciones.

Al parecer este sería el primer documento para definir la condición post COVID-19 que utiliza como método el ejercicio Delphi.

Manifestaciones Neurológicas Y Secuelas A Largo Plazo En Pacientes Hospitalizados Con Covid-19

El estudio observacional retrospectivo unicéntrico que incluyó pacientes hospitalizados entre 1 de marzo y 13 de mayo de 2020, en la ciudad de Kobe, Japón.

A pesar de que diversos estudios han comunicado manifestaciones neurológicas en los pacientes con COVID-19, aún no están bien definidas las complicaciones neurológicas.

Algunos de los síntomas inespecíficos que surgieron fueron:

- Dolor de cabeza o mareo.
- Disosmia.
- Disgeusia.
- Alteración de la conciencia.
- Enfermedad cerebrovascular.
- Encefalopatía.
- Neuropatía (Síndrome de Guillain-Barré).
- Lesión muscular.

Las secuelas neurológicas a largo plazo aún no se han establecido. Las manifestaciones neurológicas que se encontraron, se dividieron en cuatro: presentaciones neurológicas agudas, complicaciones neurológicas, presentaciones neurológicas subagudas y secuelas neurológicas.

Presentaciones neurológicas agudas:

- Dolor de cabeza (18%).
- Disosmia (22%).
- Disgeusia (22%).
- Alteración de la conciencia (18%).
- Debilidad de las extremidades (20%).

Dentro de las complicaciones neurológicas, se encuentran:

- Enfermedad cerebrovascular (17%).
- Encefalopatía (82%).
- Neuropatía (55%).
- Lesión muscular durante la hospitalización (17%).

Las presentaciones neurológicas subagudas se definieron como un hallazgo neurológico evaluado al término de la cuarentena y 3 semanas después de haber iniciado los síntomas de la enfermedad de COVID-19.

Las evaluaciones de las secuelas neurológicas se evaluaron por más de dos meses después del inicio, ya que se presentaron:

- Deterioro de la conciencia (17%).
- Mayor disfunción cerebral (alteración de la memoria, alteración de la fluidez verbal y apatía) (82%)
- Alteración de la memoria (82%).
- Alteración de la fluidez verbal (82%).
- Apatía (55%).
- Trastornos de los pares craneales (50%).
- Debilidad de las extremidades (75%).
- Ataxia (27%).
- Temblor (58%).

Dentro de la población japonesa infectada por COVID-19, se pudo observar una prevalencia hacia las complicaciones neurológicas y se detectaron varias secuelas neurológicas en los pacientes gravemente infectados.

Caracterización Del COVID Prolongado En Una Cohorte Internacional: 7 Meses De Síntomas Y Su Impacto

A inicios de la enfermedad del COVID 19 los pacientes comenzaron a experimentar síntomas prolongados, refiriéndose como “transportistas largos” y a la enfermedad como COVID Prolongado. Actualmente se define como LONG COVID al conjunto de síntomas durante o después de la enfermedad continuando durante más de 28 días; existe poca información sobre la intensidad de los síntomas, curso clínico y progresión del COVID 19.

Se llevó a cabo una encuesta de 257 preguntas con una duración promedio de 69,3 en pacientes con inicio de la enfermedad entre diciembre del 2019 y mayo del 2020 a través de una plataforma de encuestas en línea “Qualtrics”, la investigación es con la finalidad de identificar y categorizar los síntomas de COVID prolongado y así en futuras investigaciones mejorar la atención médica en pacientes con secuelas de COVID. Los pacientes encuestados pertenecían al grupo de apoyo de COVID 19 en línea de Body Politic, el grupo realizó la primera encuesta en abril del 2020 y arrojó el informe posterior en mayo del 2020. La encuesta se difundió el 06 de septiembre del 2020 recopilando los datos del 06 de septiembre al 25 de noviembre del 2020.

Se incluyeron a pacientes diagnosticados de COVID 19 (RT-PCR), pacientes con ausencia de la enfermedad y pacientes con resultados de prueba negativa. Fueron investigados 203 síntomas (presencia o ausencia) síntomas en 10 sistemas de órganos, excluyendo 8 síntomas que necesitaban de algún equipo especializado, los síntomas fueron obtenidos de casos existentes, información compartida por los pacientes del grupo de apoyo, revisiones bibliográficas y contenido de las redes sociales.

Los encuestados indicaron la duración de los síntomas, la gravedad entre la semana del 1 al 4 y meses 2 al 7 esto fue medido por la escala de LIKERT (sin síntomas, muy leve, leve, moderada, grave, muy grave), se calculó la fatiga durante la última semana, los puntajes se clasificaron en tres categorías: sin fatiga, fatiga, fatiga extrema (escala de evaluación de fatiga (FAS)). El estudio incluyó a 3762 encuestados, significativamente más mujeres que otros géneros, edades entre 30 y 60 años, fueron 56 países los que participaron en su mayoría de Estados Unidos.

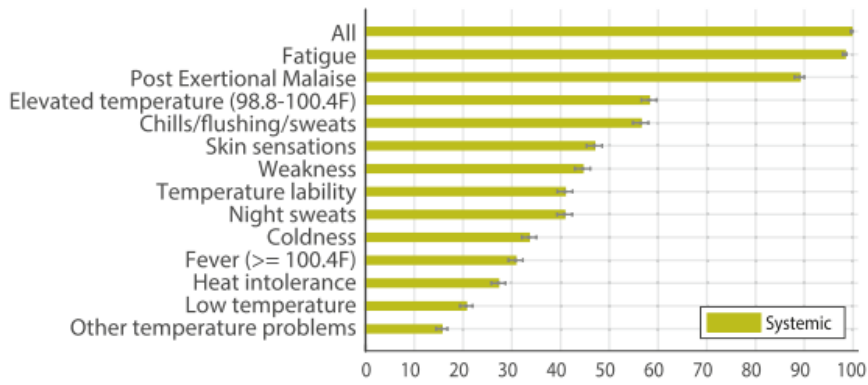
Según resultados de la duración de los síntomas:

Los síntomas permanecen más de 35 semanas, de 3762 encuestados, 2454 presentaron síntomas por 180 días (6 meses) experimentando un promedio de 13,79 síntomas en el mes 7, pacientes recuperados en menos de 90 días el punto máximo de síntomas se presentó en la semana 2 y pacientes no recuperados en 90 días el punto máximo de los síntomas fue en el mes 2. La encuesta menciona que solo 164 pacientes de 3762 reportaron una interrupción temporal de los síntomas del COVID Prolongado, mientras que el resto de los pacientes presentaron síntomas continuos. 2454 pacientes presentaron síntomas durante seis meses.

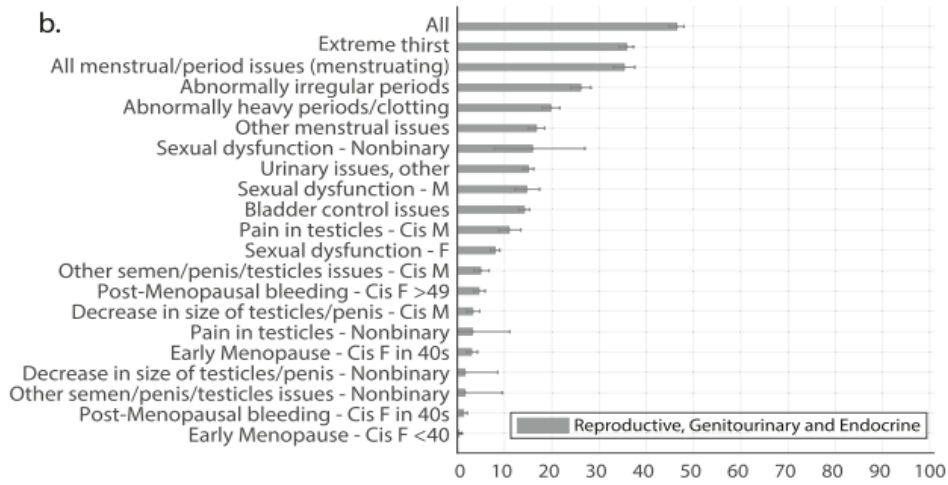
Resultados:

Estimaciones de prevalencia de síntomas (síntomas no neuropsiquiátricos): Sistémico, reproductivo-genitourinario-endocrino, cardiovascular, musculoesquelético, inmunológico y autoinmune, HEENT, pulmonar, gastrointestinal y dermatológico.

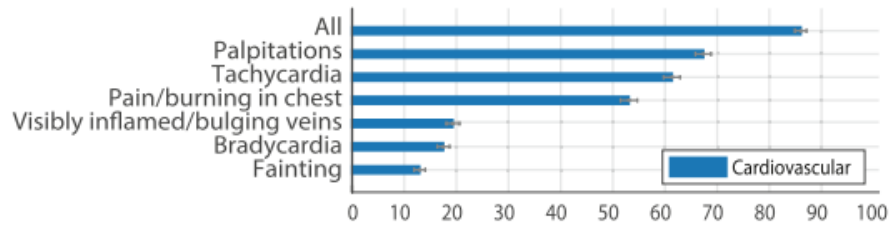
a.



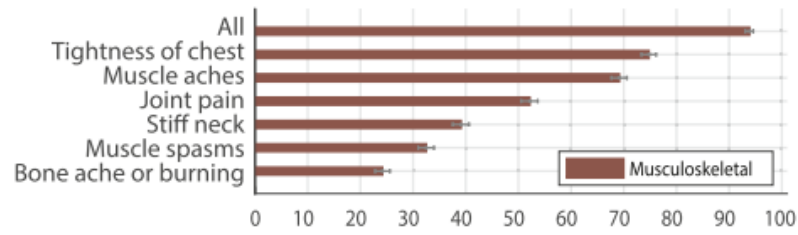
b.



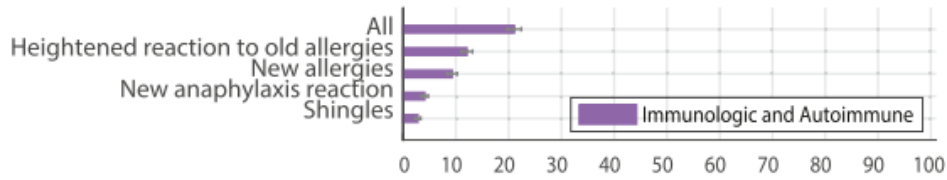
c.



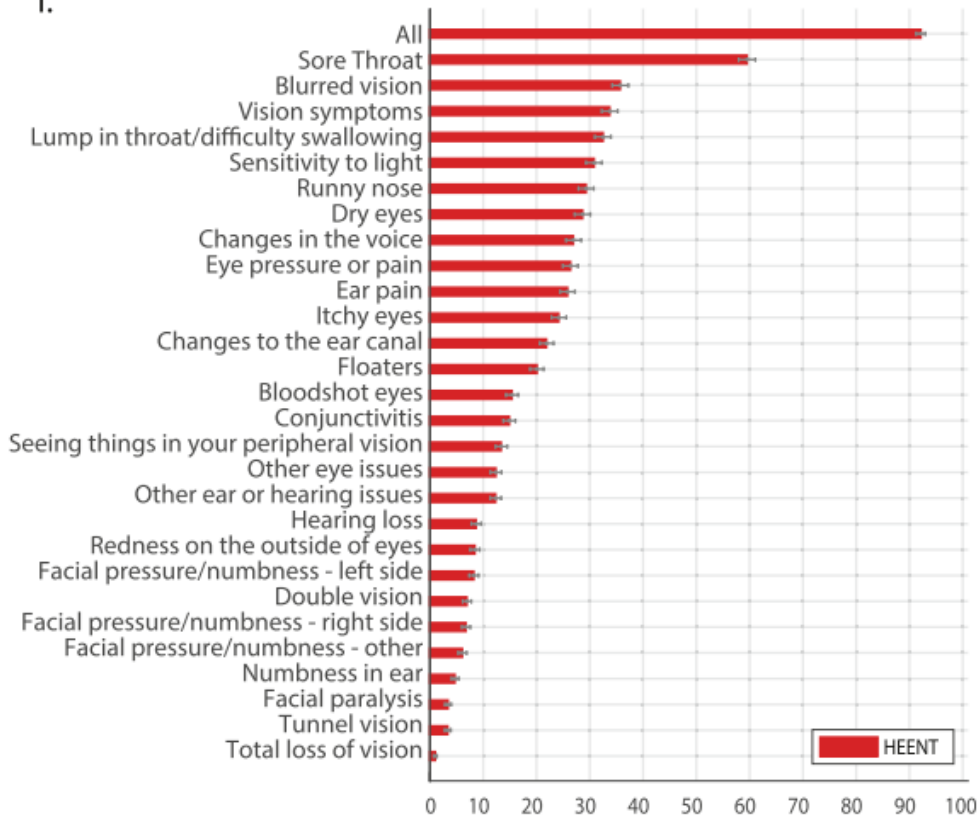
d.

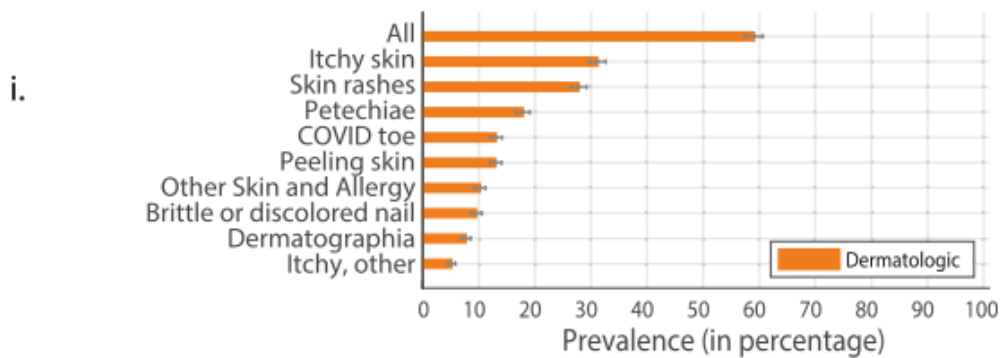
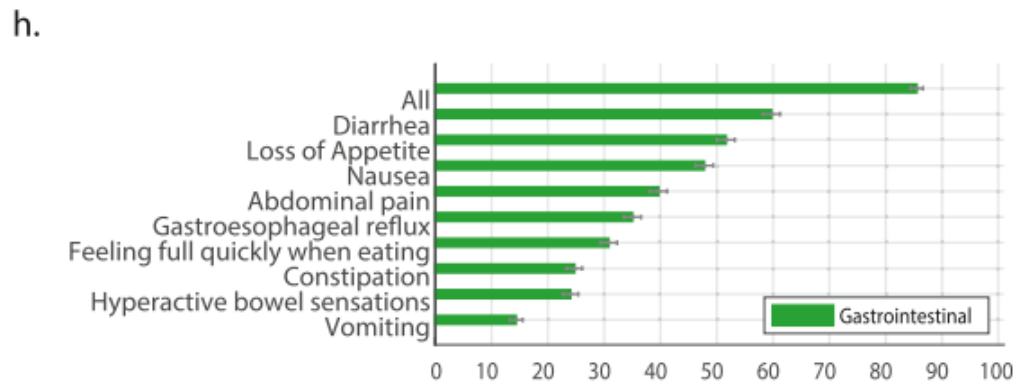
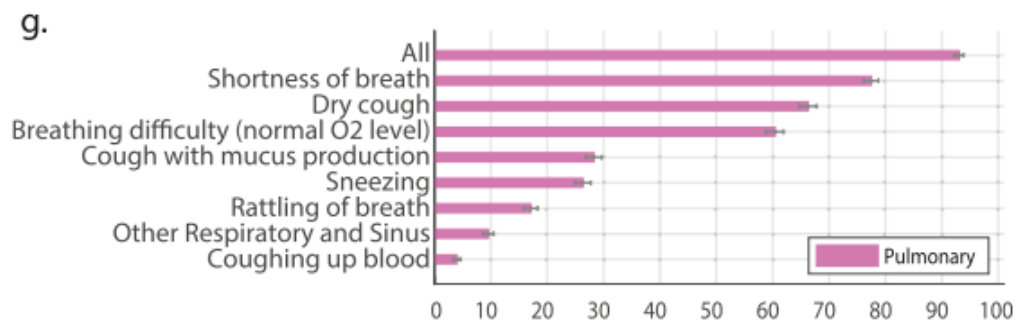


e.



f.





Obtenido: <https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S2589-5370%2821%2900299-6>

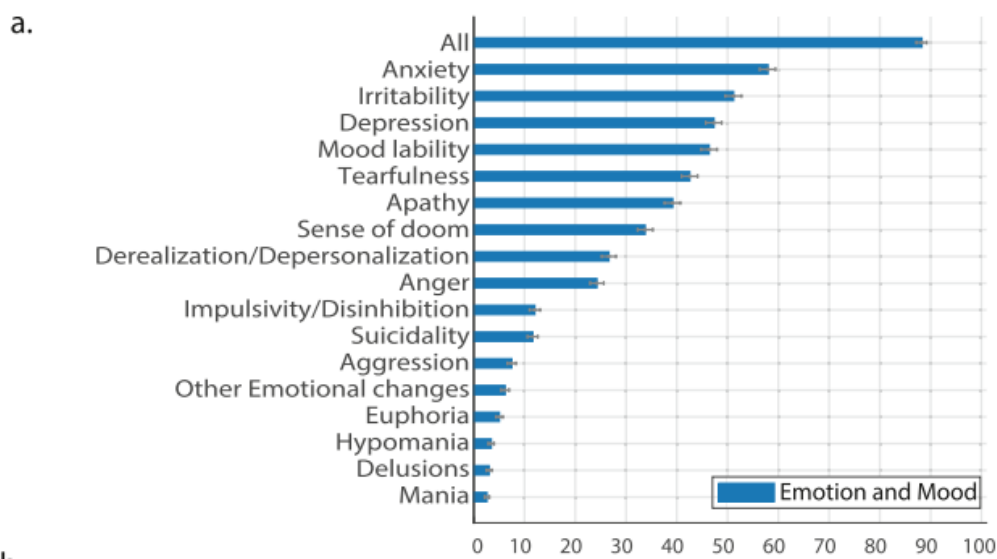
Resultados:

Estimaciones de prevalencia de síntomas neuropsiquiátricos: Disfunción cognitiva, habla y lenguaje, memoria, dolores de cabeza, olfato y gusto, sueño, emoción y estado de ánimo, alucinaciones, sensoriomotor.

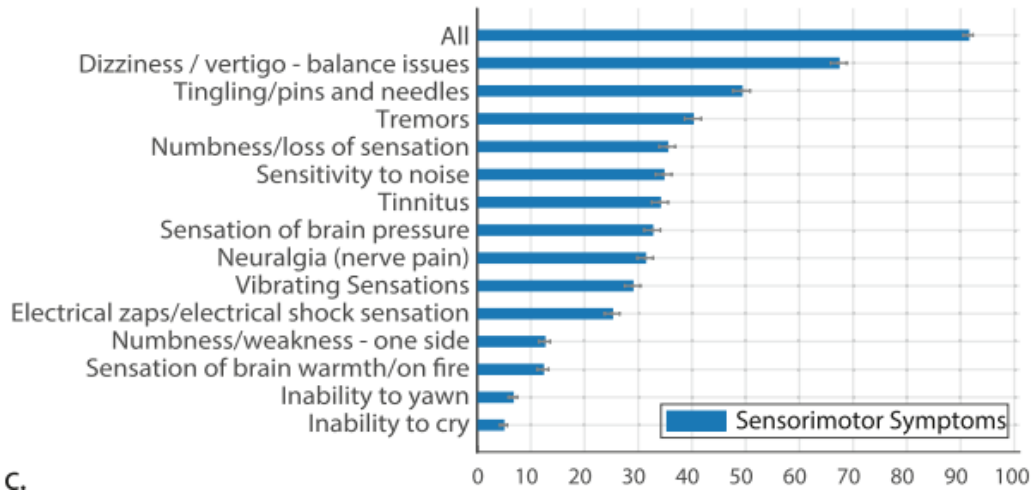
Niebla mental, disfunción cognitiva y deterioro de la memoria

Los síntomas que manifestaron los encuestados en un 85%: Disfunción cognitiva, confusión mental, atención deficiente, funcionamiento ejecutivo, toma de decisiones, resolución de problemas. En un 72.8% problemas de memoria, pérdida de memoria a corto y largo plazo. En un 31.2% confusión mental- disfunción cognitiva manifestándose en la primera semana de los síntomas, aumentando en los primeros tres meses y disminuyendo en meses siguientes la disfunción cognitiva. El 55.5% de los participantes manifestaron disfunción cognitiva en el mes 7. Los síntomas de memoria aumentaron en los primeros meses el 55.9% informa que en el mes 4 y el 50.5% durante más de seis meses manifestaron síntomas de memoria en el mes 7.

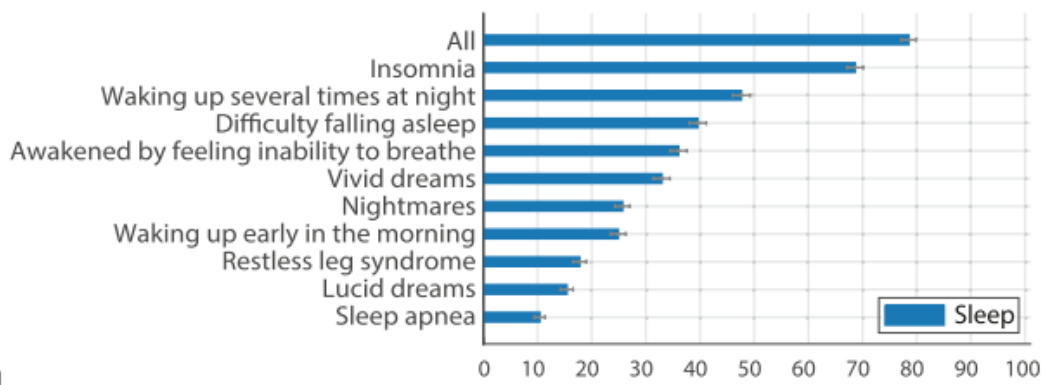
Otros síntomas neuropsiquiátricos fueron los sensoriomotores, problemas de habla y lenguaje, emoción y estado de ánimo, dolores de cabeza, gusto y olfato, alucinaciones, un 78.6% presentaron dificultad para dormir.



b.

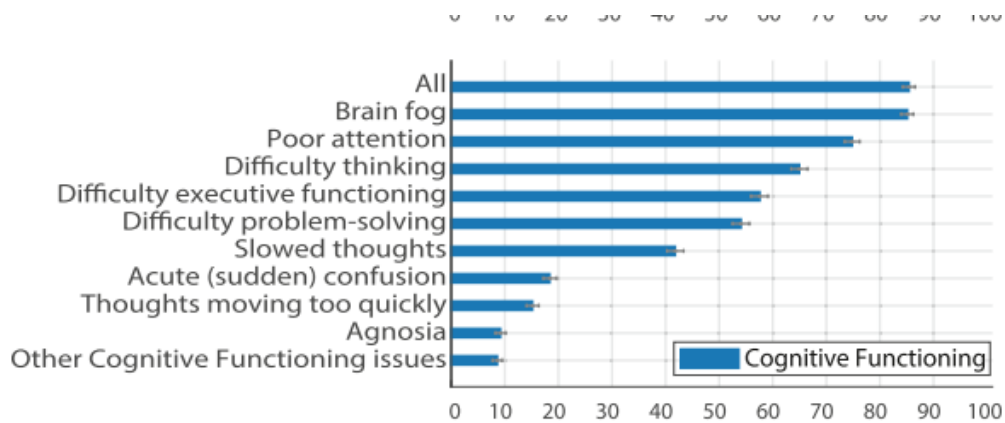


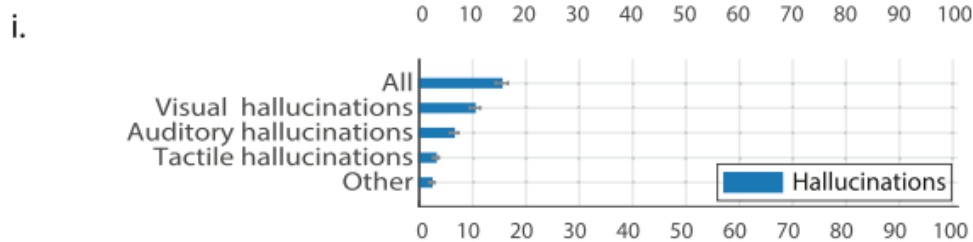
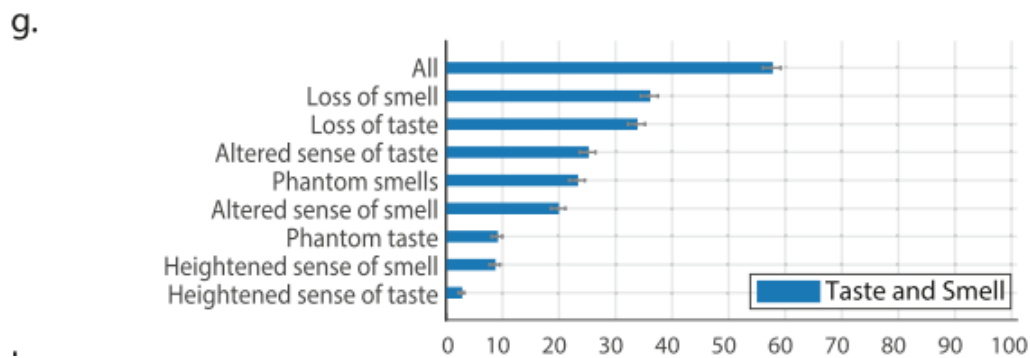
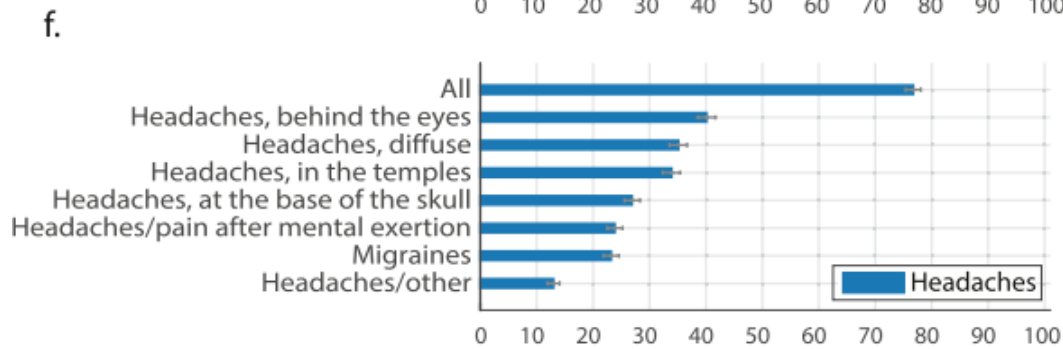
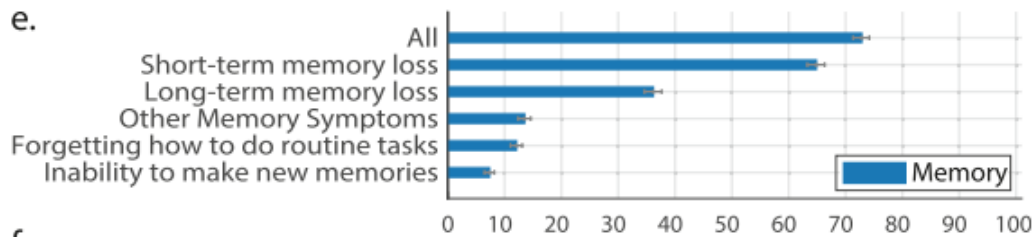
c.



d.

d.





Obtenido: <https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S2589-5370%2821%2900299-6>

Según resultados de la encuesta los síntomas mayores en un 85% de los encuestados fueron en el sistema musculoesquelético, gastrointestinal, pulmonar, cardiovascular y neuropsiquiátricos. Los síntomas sistémicos y neurológicos/cognitivos persisten desde el inicio de la enfermedad hasta el mes 7. Síntomas más debilitantes referidos por los encuestados: en primer lugar, fatiga basada en la Fatigue Assessment Scale (FAS) los participantes no recuperados presentan síntomas de fatiga durante 144 días (puntuaciones más altas en el FAS) mientras que los participantes recuperados presentan síntomas en un promedio de 91 días, segundo lugar problemas respiratorios y en tercer lugar disfunción cognitiva.

En base a la investigación el síndrome de taquicardia ortostática postural (POTS) en bipedestación la frecuencia cardíaca aumenta al menos 30 latidos por minuto, la posibilidad de POTS. Los pacientes infectados por la enfermedad del COVID 19, un 2.8% informaron la presencia de herpes zoster (reactivación de varicela zoster), un 6.9% informa infección por el virus de Epstein-Barr, un 7.1% informa infección de Lyme y un 1.4% informa infección por citomegalovirus. El 89.1% de los pacientes experimentan PEM física o mental, el PEM es el malestar post esfuerzo término de encefalomiелitis miálgica/síndrome de fatiga crónica.

Resultados de la recuperación en pacientes diagnosticados por SARS.CO.V.2:

El COVID prolongado son síntomas recurrente-remitente. Los pacientes pueden experimentar recaídas producidas por actividad física, ejercicio, estrés o actividad mental cabe mencionar que no se proporciona la intensidad, actividad, series, repeticiones, tipo de ejercicio etc., que provoque esa recaída. Los pacientes con menstruación recaen antes o durante el periodo menstrual.

Secuelas Clínicas De Los Sobrevivientes De Covid-19 En Wuhan, China: Un Estudio Longitudinal De Un Solo Centro

De todos los países del mundo, China fue el que más tiempo de seguimiento les dio a sus pacientes sobrevivientes al COVID-19. Debido a que la enfermedad por Coronavirus-19 se extendió muy rápido por todo el mundo era de esperarse que factores de la clínica como las características, el tratamiento y pronóstico de esta enfermedad han sido estudiado de más; aunque hace falta poner un énfasis en la investigación de los factores que se relacionan con las secuelas de la enfermedad que padecen las personas que salieron de la COVID-19. Existen muy pocos estudios que le han dedicado a investigar sistemáticamente las secuelas clínicas en la recuperación temprana en los sobrevivientes de COVID-19, por lo cual se decide hacer un estudio longitudinal para averiguar la naturaleza, prevalencia y posibles secuelas en una cohorte de sobrevivientes de COVID-19.

Dentro de los métodos utilizados, se incluyeron a pacientes que fueron hospitalizados con un rango de edad entre 20 a 80 años de edad, los criterios de inclusión que se utilizaron para saber quiénes participaban, era necesario tener una prueba de diagnóstico positivo a COVID-19, haber sido curados y dados de alta antes del 1ro. de marzo del 2020. Los criterios de diagnóstico y el alta hospitalaria siguieron las directrices provisionales de la Organización Mundial de la Salud.

Los puntos excluyentes fueron pacientes con alguna comorbilidad grave, aquellos que estuvieran recibiendo tratamiento invasivo, y a mujeres embarazadas o en estado de lactancia.

El otro grupo de personas que se utilizó como punto de comparación fueron voluntarios que no padecían la enfermedad COVID-19, residentes en el centro de la ciudad. Los puntos a inclusión fueron que debían de tener características demográficas similares a la cohorte del otro grupo de

los supervivientes y debían realizar una cuarentena en casa por más de 3 meses, sin realizar demasiado ejercicio físico durante el brote, mientras que los puntos de exclusión abarcaban a aquellas personas que tuvieran alguna enfermedad difícil, que no pudieran dar información específica o que estuvieran bajo algún tratamiento médico.

Las preguntas realizadas fueron las mismas para ambos grupos. Los síntomas más recientes que no estuvieran relacionados con el COVID-19 se dividieron cuidadosamente, a la vez que se detalla síntomas notificados los pacientes supervivientes.

Los síntomas generales del grupo de supervivientes fueron:

- Deterioro físico o fatiga.
- Sudoración.
- Artralgia.
- Mialgia.
- Mareos.
- Escalofríos.
- Edema de extremidades.

En los síntomas respiratorios se encuentran:

- Polipnea posactividad.
- Polipnea no motora.
- Malestar torácico.
- Tos.
- Espujo.
- Dolor torácico.
- Dolor de garganta.

Síntomas cardiovasculares:

- Aumento de la frecuencia cardíaca en estado de reposo.
- Sofocos discontinuos.
- Hipertensión (diagnosticada recientemente).

Todos los puntos se vigilaron cuidadosamente de la enfermedad provocada por el virus, comparado a los datos de los pacientes, para poder decir que probablemente si estaba relacionado con el COVID-19.

Dentro del grupo de los supervivientes el total de integrantes fue de 538 personas que cumplieron con los requisitos de inclusión, y un total de 184 personas fueron los participantes voluntarios para el grupo de comparación. Fue a todas estas personas a las que se les realizó un seguimiento telefónico.

El 28,3% reportó sentir fatiga, lo que representa a 152 personas que después reportaron sentir una mejoría. Del grupo de supervivientes, 127 participantes clamaron tener sudoración excesiva, y 24 manifestó tener mialgia significativa. Otras de las manifestaciones reportadas por los pacientes fue el dolor de las articulaciones (rodilla, muñeca, tobillo, codo y columna), y escalofríos. Como dato interesante dentro de la investigación se encontró que la alopecia fue una secuela común de los participantes se le presentó a 154 supervivientes, mientras que en el grupo de comparación no se le presentó a ninguno.

Como era de esperarse los síntomas generales fueron significativamente mayor en el grupo de los supervivientes que en el grupo de comparación.

Características de secuelas con alta prevalencia:

- Deterioro físico o fatiga.
- Polipnea posactividad.
- Aumento de frecuencia cardíaca en reposo.
- Alopecia

De las secuelas anteriormente mencionadas, exceptuando la frecuencia cardíaca en reposo, todas fueron más comunes en las mujeres. El tiempo que tomó la desaparición del virus después del COVID-19 y de la estancia hospitalaria a los supervivientes fue más prolongado en los pacientes con estos síntomas.

Un 49,6% de los pacientes recuperados por Coronavirus-19 todavía persistía con uno o más síntomas comunes aún después de 3 meses del alta, siendo estos la fatiga, deterioro físico y mialgia. Como conclusión, la gran mayoría de los sobrevivientes reportaron que los síntomas fueron desapareciendo con el tiempo. Los estudios demuestran que las lesiones cardíacas son de las afecciones más comunes y está asociado con un mayor riesgo de mortalidad hospitalaria. Los diagnósticos recientes de hipertensión después de la enfermedad pueden ser por el daño a largo plazo ocasionado por el COVID-19 al sistema cardiovascular, quedando todavía más por investigar.

Secuelas Respiratorias Y Neurológicas A Largo Plazo De COVID 19

La infección por coronavirus 2019 (COVID 19) del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2) además de provocar altas tasas de mortalidad en adultos mayores y personas vulnerables también ha provocado en aquellas personas que contrajeron el virus y superaron la enfermedad secuelas a largo plazo por la infección del SARS-CoV-2 causando daños agudos a varios órganos del cuerpo humano y afecciones posteriores.

La rápida propagación y la dificultad para controlar la enfermedad del COVID 19 se ha convertido en preocupación a nivel mundial, sin embargo, se aceleran los programas para el desarrollo de vacunas.

El sistema respiratorio (primera línea de infección), sistema nervioso central y sistema nervioso periférico muestran daños a largo plazo por el SARS-CoV- 2.

Las vías respiratorias superiores e inferiores son las zonas más comunes de infección que causan la pérdida de la función pulmonar por fibrosis intersticial. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) los recuperados por la infección de SARS-CoV-2 desarrollarán fibrosis pulmonar o secuelas crónicas de fibrosis pulmonar, aquí la importancia de implementar medidas preventivas tempranas y eficaces, el daño neuronal puede ser la fuerza que transmite las enfermedades crónicas degenerativas del sistema nervioso; estos daños en los sistemas pueden provocar una baja calidad de vida en las personas recuperadas de COVID 19.

Estudios anteriores en pacientes recuperados por la infección de SARS-CoV-1 en 2003 pueden guiar a las secuelas a largo plazo de las vías respiratorias por la infección del SARS-CoV-2 del 2019. Un estudio de 1 años tras la infección de SARS-CoV-1 identifico anomalías en la radiografía de tórax arrojando:

- Función de ventilación pulmonar con varios grados de daño
- Función de disfunción pulmonar afectada.

La tomografía computarizada arroja:

- Fibrosis pulmonar típica
Opacidad de vidrio deslumbrado, bronquiectasias pulmonares, reticulación pulmonar, atrapamiento aéreo
- Engrosamiento del tabique intralobulillar e interlobulillar

LESIÓN DE LAS VÍAS RESPIRATORIAS

El virus daña los pulmones de tres formas:

1. Síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) con daño alveolar difuso

El virus ataca directamente a los neumocitos tipo 2, lo destruye al unirse al receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) en la superficie celular. La función alterada de los neumocitos tipo 2 depende del grado de daño celular que hubo causado por los efectos de replicación viral y la liberación de citocinas proinflamatorias.

Estos dos efectos y las características de daño alveolar difuso provocan una fusión celular deteriorada:

- Apoptosis
- Muerte celular
- Descamación de neumocitos
- Exudados
- Formación de membranas hialinas

2. Oclusión microvascular alveolar trombótica difusa

El SARS- CoV-2 daña la integridad, la permeabilidad del epitelio alveolar y la función de microcirculación alveolar (principales del intercambio gaseoso alveolar). La angiotensina 2 permite la entrada del SARS-Cov-2 en las células y sirve como vínculo para que el virus se conduzca a las células endoteliales vasculares; junto con la liberación de citocinas proinflamatorias y quimiocinas, las células endoteliales activadas demuestran regulación positiva del factor von willebrand (vWF), molécula de adhesión, P-selectina y E-selectina y molécula de adhesión intracelular (ICAM) seguido por plaquetas y leucocitos. Posteriormente se liberan trampas extracelulares de neutrófilos (NETS) que activa la vía para la trombosis.

3. Inflamación de las vías respiratorias asociadas a mediadores inflamatorios

El virus provoca inflamación de las vías respiratorias: bronquio, bronquiolos y tráquea, junto al aumento de inflamación de gammagrafía del tracto respiratorio superior (no fumadores con la infección del COVID 19) reduce la función de ventilación en las vías respiratorias (el sistema respiratorio experimenta una inflamación aguda después de la tormenta de citocinas pro inflamatoria, posteriormente cambios fibróticos a largo plazo)

LESIÓN NEURONAL POR EL SARS-CoV-2

El SARS-CoV- 2 altera la barrera hematoencefálica (BHE), ingresa al cerebro en dos formas:

1. Células endoteliales vasculares: el virus se une al receptor de ACE2 e ingresa a las células endoteliales por endocitosis y exocitosis, logrando la transferencia del virus.
2. Células inmunitarias:
 - Células inmunes que expresen ACE2 incluyendo linfocitos, granulocitos y monocitos

Asimismo, para atravesar la BHE el virus puede entrar al cerebro por transferencia trans-sináptica, células endoteliales vasculares o canales del nervio óptico y olfatorio; el nervio olfatorio es una vía de entrada del SARS-CoV-2 la proteína de entrada ACE2 y serina proteasa 2 transmembrana (TMPRSS2) pueden unir el virus al bulbo olfatorio y células sustentaculares y continuar al cerebro o ingresar al cerebro a través de neuronas olfativas.

A través de la proteína S viral que puede unirse al receptor de ACE2 al alterar el BHE e ingresar al cerebro puede causar:

- Síntomas neurológicos
- Encefalitis asociada a COVI 19
- Formación de microtrombos

Sea el método que utilice el SARS-CoV-2 cuando llega al destino, comienza replicarse velozmente provocando muerte celular o deterioro funcional.

La tormenta de citocinas provoca:

- Aumento de la permeabilidad vascular
- Coagulación sanguínea anormal
- Insuficiencia multiorgánica
- Aumento de la permeabilidad microvascular en el SNC

Facilita la entrada del virus hacia el cerebro

- Formación de microtrombos activando el sistema de coagulación.

Consecuencias A Los 6 Meses Del COVID 19 En Pacientes Dados De Alta Del Hospital: Un Estudio De Cohorte

Se han registrado cifras altas a nivel mundial por muerte y contagio del síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Se conoce el cuadro clínico, origen y evolución de la enfermedad, epidemiología, pero las consecuencias después del alta hospitalaria en sobrevivientes por infección de COVID 19 existen pocos estudios.

Se realizó un estudio en 2469 pacientes que fueron dados de alta del Hospital JI-YIN en Wuhan, Hubei, China, hospital especial para pacientes con COVID 19. La gravedad de la enfermedad fue valorada por una escala de 7 categorías durante su estadía hospitalaria:

ESCALA DE GRAVEDAD

1. Categoría 1: No ingresado en el hospital con reanudación de las actividades normales
2. Categoría 2: No ingresados en el hospital, pero no pueden reanudar sus actividades normales
3. Categoría 3: Ingreso en el hospital sin uso de oxígeno suplementario
4. Categoría 4: Ingreso en el hospital con uso de oxígeno suplementario
5. Categoría 5: Ingreso en el hospital con uso de cánula nasal de alto flujo (HFNC), ventilación mecánica invasiva (IMV) o ambas
6. Categoría 6: Ingreso en el hospital con uso de oxígeno por membrana extracorpórea, ventilación mecánica invasiva (IMV) o ambas
7. Categoría 7: Muerte

De los 2469, tras el alta, 33 pacientes murieron después del alta hospitalaria debido al aumento de una enfermedad renal, cardíaca o pulmonar, 25 ingresaron nuevamente al hospital por

complicaciones, uno de ellos ingresó por fibrosis, 3 pacientes desarrollaron ictus y 1 embolia pulmonar aguda por trombosis venosa profunda de miembros inferiores finalmente fueron 1733 pacientes que participan en el estudio del cual 897 eran hombres y 836 mujeres, la comorbilidad más común en los participantes fue hipertensión, seguida de diabetes y enfermedad cardiovascular, 1772 participantes necesitaron oxígeno durante la hospitalización, 122 requirieron cánula nasal de alto flujo (HFNC, siglas en ingles), ventilación mecánica invasiva (IMV, siglas en inglés) o ventilación mecánica no invasiva (NIV, siglas en inglés), 76 ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI). De 1655 pacientes 1265 informaron al menos un síntoma durante el seguimiento siendo más alto en mujeres, los participantes en la escala de 5 - 6 tienen riesgo de presentar al menos un síntoma en comparación con los participantes en escala 3.

Síntomas En Pacientes Recuperados De COVID 19

Síntomas más comunes después del alta hospitalaria, mayor riesgo en pacientes con enfermedades graves y 6 meses después de que parecen los síntomas

- Dificultad para dormir
- Fatiga
- Debilidad Muscular
- Ansiedad o depresión

Síntomas con mayor riesgo en mujeres que hombres

- Ansiedad
- Depresión
- Estrés
- Deterioro Físico
- Fatiga
- Alopecia

Síntomas más comunes en participantes con escala 5 - 6:

- Dolor o Malestar
- Problemas de Movilidad
- Ansiedad o Depresión (más común en mujeres)

Síntomas más comunes en participantes con escala 4:

- Riesgo de fatiga o debilidad muscular

Síntomas más comunes en participantes con escala 3:

- Distancia a pie más corta en metros en 6 minutos

De 349 participantes completaron la prueba de función pulmonar, 41 participantes no completaron la prueba pulmonar

Resultados:

- Deterioro de la disfunción pulmonar en un 22% para participantes en escala 3
(18 de 83 pacientes)
- Deterioro de la disfunción pulmonar en un 49% para participantes en escala 4
(48 de 165 participantes)
- Deterioro de la disfunción pulmonar en un 56% en participantes en escala 5 - 6
(48 de 86 participantes)

Hombres y mujeres con escala 5 - 6, hombres en escala 4 tienen mayor riesgo de disminución de la capacidad pulmonar.

Resultado de la Tomografía Computarizada de Alta Resolución (TCAR)

- Opacidad en vidrio esmerilado
- Líneas irregulares

“COVID Prolongado”: Una Percepción Más Profunda

A la fecha no se ha dado un término reconocido para estas secuelas, durante la fase posterior a la recuperación por COVID-19. Se le han atribuido de diferentes maneras por varios autores, estos son:

- COVID-19 prolongado.
- Transportadores de larga duración.
- Efectos del COVID-19 a largo plazo.
- Síntomas persistentes del COVID-19.
- Síndrome post-COVID-19.

Ya sea que el COVID prolongado inicie con algunos síntomas de la fase aguda o que aparezcan nuevos síntomas, dependiendo de los síntomas prolongados lo podemos clasificar en dos etapas:

1. COVID post-aguda, casos en que los síntomas duran más de 3 semanas, pero no mayor a 12 semanas.
2. COVID crónico, los síntomas son mayores a 12 semanas.

Se ha demostrado en pacientes con síndrome post-covid que la carga microbiana disminuyó, aunque los síntomas clínicos sigan existiendo. Todavía no se ha investigado los efectos duraderos que se han examinado en los pacientes con COVID-19 prolongado.

Dentro de los estudios se encontró en la gran mayoría la disnea y fatiga persistente como los síntomas prevalentes más comunes a largo plazo. Después de estos le siguen:

- Dificultad para respirar.
- Tos.
- Dolor en las articulaciones.

- Dolor u opresión en el pecho.
- Pérdida de olfato.
- Pérdida de gusto.
- Dolor de cabeza.
- Dolor de garganta.
- Diarrea.
- Pérdida de la memoria.
- Ansiedad.
- Depresión.

Los síntomas con menos frecuencia que se encontraron fueron los siguientes:

- Insomnio.
- Palpitaciones.
- Anorexia.
- Hormigueo en las yemas de los dedos.
- Erupciones cutáneas.
- Alopecia.

Estos síntomas fueron reportados en todos los casos clínicos de la enfermedad, (leve moderado y severo), siendo los casos más graves los que presentaban con mayor frecuencia los síntomas. Dentro de todos los sistemas que pasa a dañar la enfermedad por coronavirus-19 se conoce que la más afectada de todas estas es el sistema respiratorio, ya que estas afectaciones llegan a prolongarse la mayoría a la fase post-COVID.

A continuación, se mencionan las complicaciones extrapulmonares en los sistemas cardiovascular, sistema neural, el sistema gastrointestinal y el renal; encontradas en este estudio por diferentes autores.

Complicaciones Cardiovasculares:

- Arritmias.
- Palpitaciones.
- Hipotensión.
- Taquicardia.

Complicaciones Neurológicas:

- Dolor de cabeza.
- Tinnitus.
- Otitis.
- Problemas de memoria.
- Trastornos de la concentración.
- Trastornos del sueño.
- Hormigueo.
- Entumecimiento.

Complicaciones Mentales:

- Alteraciones del sueño.
- Habilidades mentales.
- Fluctuaciones del estado de ánimo (ansiedad y depresión).
- Estrés postraumático.

Complicaciones Gastrointestinales:

- Vómitos.
- Diarrea.
- Trastornos digestivos.
- Afectación sistémica.
- Pérdida del apetito.
- Pérdida de peso.

Complicaciones Renales:

- Disfunciones renales.

Hoy por hoy existe una insuficiencia de datos disponibles para pronosticar la fase posterior a la recuperación. Existe una alta incidencia de los síntomas prolongados, van desde 4 semanas hasta los 6 meses después del inicio de la enfermedad. No se pudo asociar algún factor entre la aparición de la fatiga y la gravedad de la enfermedad.

Con este trabajo se pretendía revisar y analizar la literatura disponible acerca del COVID prolongado, tratando de predecir los efectos a largo plazo, debido a que el Long COVID es un problema de salud más importante y es necesario una investigación más detallada en la comprensión de todo lo relacionado del COVID-19 a largo plazo y sus consecuencias.

Predictores Clínicos De Covid-19 Largo Y Fenotipos De Covid-19 Leve En Un Centro De Atención Terciaria En India

La terminación de COVID prolongado es utilizada en aquellas personas que han padecido la enfermedad de COVID-19 y que todavía persisten alguno o varios síntomas durante un período mucho más prolongado de lo esperado. Existen varios conceptos de cómo llamarlo, por ejemplo, Greenhalgh et al. lo dividió en dos fases, la primera se extiende más de las 3 semanas llamada COVID-19 posaguda, y el COVID-19 crónico que se va más allá de las 12 semanas desde el inicio de los síntomas; aunque todavía no existe una definición concreta acordada.

Las razones de que algunos síntomas persistan aún después de la infección del virus son variadas e imprecisas, ya que puede ser por las respuestas del sistema inmunitario, la presencia del virus prolongado o por la salud mental del paciente.

A los pacientes dentro del estudio se les dio seguimiento telefónicamente una vez cumplidos los 30 días después de la fecha del alta, por los síntomas persistentes.

Los síntomas más comunes persistentes:

- Fatiga (22,60%).
- Tos (9,60%).
- Mialgias (7,54%).
- Malestar en el pecho (5,66%).
- Dolor de garganta (5,66%).
- Disnea de esfuerzo (5,66%).
- Diarrea (1,89%).
- Anosmia (1,89%).
- Congestión nasal (1,89%).

Los 3 principales síntomas más persistentes informados por los pacientes fueron, la fatiga en primer lugar, seguido de la tos y mialgia como segundo y tercer lugar, respectivamente.

Se realizó un seguimiento a pacientes 60 días después de haber iniciado los síntomas para monitorizar síntomas persistentes en un hospital en Italia, los síntomas reportados fueron:

- Fatiga (53,1%).
- Disnea (43,4%).
- Artralgia (27,3%).
- Dolor torácico (21,7%).

El síntoma persistente principal coincide con el de este estudio. Hay una parvedad de datos en cuánto a los predictores de síntomas persistentes del virus SARS-CoV-2 que ocasiona la enfermedad por COVID-19. Se ha observado que entre más grave se encuentra la condición del paciente, hay un mayor impacto en la salud física, emocional y mental.

Dentro del estudio se pudo observar síntomas persistentes factiblemente asociados con la diarrea en el momento de la presentación, ya que hubo una mayor duración de la enfermedad, así como su estancia hospitalaria en los pacientes que presentaban diarrea a los que no tenían. Otro detalle observado era que los pacientes con diarrea eran los más propensos a presentar dolor de cabeza, mialgias o fatiga, náuseas, tos y vómitos.

Shang et al. estudió las implicaciones de la diarrea, clasificó a los participantes en dos grupos: los que sólo tenían diarrea y los que aparte de la diarrea contaban con síntomas respiratorios. Al momento de describir los resultados, los pacientes que pertenecían al segundo grupo (diarrea y síntomas respiratorios) fueron los que mostraron los peores resultados clínicos y una estancia hospitalaria más larga.

De acuerdo con un informe de la OMS en conjunto con China acerca de la COVID-19, una manifestación importante de salud pública es la diarrea ya que la diseminación fecal prolongada del virus crea una potente transmisión fecal-oral.

Podemos concluir diciendo los puntos más importantes encontrados dentro del estudio, como el hecho de tener a consideración los síntomas gastrointestinales en un cuadro de infección por COVID-19, ya que existe una alta sospecha de contraer la enfermedad en pacientes con diarrea aún sin tener los síntomas más comunes de está.

La duración prolongada de síntomas señala la necesidad de los servicios de rehabilitación integral post-COVID para reintegrarse de manera más eficiente y rápida a la vida cotidiana del paciente y retornar lo más posible al estado de salud habitual.

Síndrome Post COVID: Un Estudio De Cuestionario De Un Solo Centro En 1007

Participantes Recuperados De COVID- 19

Se llevó a cabo un estudio en Hospitales de la Ciudad de Ankara en personas dadas de alta hospitalaria o de manejo ambulatorio con diagnóstico confirmado de COVID- 19 (al menos tres meses después de la recuperación), se confirmó con muestra nasofaríngea (prueba positiva para SARS-CoV-2) y tomografía computarizada por afectación pulmonar típica, el objetivo del estudio conocer el número de casos del Síndrome POST COVID.

Se realizó en 1007 participantes que fueron atendidos de forma ambulatorio o hospitalizados en todos los niveles de gravedad (leve-crítica), 416 habían sido hospitalizados (249 requirieron oxígeno y 58 ingresaron a Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) , 333 participantes entre 18 a 34 años, 272 participantes entre 35 a 49 año y 402 participantes con más de 50 años, el 54,4% eran hombres, el 39,0% presentaban al menos una comorbilidad (20,3% hipertensión, 15,4% diabetes, 7,0% enfermedad de las arterias coronarias).

La enfermedad por COVID 19 tiene una gama de afecciones a largo plazo en varios sistemas: cardiovascular, respiratorio, dermatológico, gastrointestinal, neurológico, psiquiátrico, 233 participantes presentaban al menos 1 o 2 síntomas persistentes y 245 participantes manifestaron más de 3 síntomas. Síntomas más frecuentes por sistemas:

SISTÉMICOS (29,3%)

1. Fatiga (síntoma más común)
2. Mialgia
3. Pérdida de Peso

RESPIRATORIO (25,4%)

1. Disnea
2. Tos
3. Sibilancias en el pecho

NEUROPSIQUIÁTRICO (24,2%)

1. Dificultad de concentración o memoria
2. Insomnio
3. Cefalea
4. Hipersomnia
5. Pesadillas
6. Depresión y ansiedad (antes y después de la infección por COVID 19, presentado en porcentajes más bajos)

DERMATOLÓGICO (17,4%)

1. Caído de cabello
2. Sarpullido

CARDIOVASCULARES (6,4%)

1. Palpitaciones

OTORRINOLARINGOLOGÍA (2,0%)

1. Pérdida del olfato
2. Pérdida del gusto

GENITOURINARIO (0,8%)

1. Polaquiuria

GASTROINTESTINAL (0,8%)

1. Diarrea
2. Dolor abdominal
3. Estreñimiento

Los pacientes presentan síntomas posteriores a la infección aguda cuatro o cinco meses después, el estudio utiliza el término SÍNDROME POST-COVID para definir los signos y síntomas de más de 12 semanas. Algunos pacientes se reincorporan a sus actividades de la vida diaria tiempo después del COVID 19 con un rendimiento moderado.

Son diversos estudios que definen los síntomas persistentes causados por la enfermedad del COVID- 19:

Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) sugieren tres periodos:

1. COVID-19 AGUDO

Síntomas que continúan más de 3 semanas desde el inicio de los síntomas

2. ENFERMEDAD HIPER INFLAMATORIA POST AGUDA

Síntomas que duran entre 2 y 4 semanas desde el inicio de los síntomas

3. SECUELAS TARDÍAS

Síntomas que duran más de 4 semanas desde el inicio de los síntomas

Instituto Nacional para la Excelencia en la Salud y la Atención (NICE):

1. COVID PROLONGADO

Signos y síntomas que permanecen durante más de 4 semanas

2. SÍNDROME POST COVID

Signos y síntomas que permanecen más de las 12 semanas desde el inicio de los síntomas

Un artículo realizado por Greenhalgh y col clasifica los síntomas a largo plazo de la siguiente manera:

1. COVID POS AGUDO

Síntomas que duran más de 3 semanas desde el inicio de los síntomas

2. COVID CRONICO

Síntomas que duran más de 12 semanas

El estudio refiere que 17 participantes fueron re-hospitalizados:

1. Problemas respiratorios (6 participantes)
2. Problemas cardiovasculares (6 participantes)
3. Problemas neurológicos (2 participantes)
4. Evento embólico (2 participantes)
5. Rehabilitación física (1 participante)

El COVID 19 puede provocar complicaciones pulmonares tales como:

1. Fibrosis pulmonar
2. Tos
3. Bronquiectasias

Síndrome De ‘COVID Prolongado’

La enfermedad del coronavirus-19 provocada por el virus SARS-CoV-2 tiene características clínicas variadas, va desde ser un cuadro leve (paciente asintomático), a un cuadro clínico grave con necesidad de asistencia respiratoria (complicaciones trombóticas, insuficiencia multiorgánica y disfunción respiratoria).

Los estudios más recientes están sugiriendo la existencia de un nuevo síndrome al cual le adjudicaron el término ‘Síndrome de COVID prolongado o síndrome post-COVID-19’. Este término es utilizado para describir un conjunto de síntomas que persisten después de adquirir una infección por COVID-19 en la mayoría de los pacientes. Hasta ahorita no hay un término aceptado, existen cuatro posibles opciones:

- Síndrome de cuidados post-intensivos.
- Síndrome de fatiga pos-viral.
- Síndrome COVID-19 a largo plazo.
- Daño orgánico permanente.

En UK el 10% de los pacientes presentan síntomas persistentes o progresivos después de la recuperación de la enfermedad; en Italia se informó que pasados 60 días de la enfermedad más del 80% de las personas dadas de alta siguen sintiendo por lo menos un síntoma y en un 55%, tres o más síntomas.

Si pasadas las 12 semanas de la fecha de inicio de la enfermedad todavía persisten uno o más síntomas se considera que es síndrome post-COVID-19. El término de COVID-19 sintomático continuo se interpreta como “signos y síntomas que persisten entre 4 y 12 semanas desde el inicio de la infección.

Se presentó un caso de una paciente a la que se le diagnosticó la enfermedad de COVID-19 en el mes de agosto del año 2020, como síntomas iniciales fueron fiebre, tos, mialgia, anosmia y exantema, todos los síntomas presentados fluctuaban en las semanas. La paciente tenía como antecedente una infección por el virus Epstein-Barr, por lo anterior se cree fue la causa al desarrollo de fatiga posviral con 3 a 4 meses de duración.

De los síntomas cognitivos presentados por la paciente se encuentran: disminución de la concentración, pérdida de la memoria, zumbidos en la cabeza, ansiedad y confusión mental. De los estudios realizados todos con excepción del dímero D salieron ligeramente elevados, a pesar de todos los estudios e imágenes que recomienda las guías del Instituto Nacional de Salud y Excelencia Clínica del Reino Unido (NICE, por sus siglas en inglés) no lograron dictaminar dicha condición, por lo que el diagnóstico más admisible era el síndrome de COVID prolongado. Se ha demostrado que los síntomas son diversos llegando a afectar a diferentes sistemas por lo que deben de recibir tratamiento con enfoque multidisciplinario, incluyendo las áreas de rehabilitación.

Prevalencia De Síntomas Posteriores Al Covid-19 En Sobrevivientes De Covid-19 Hospitalizados Y No Hospitalizados: Una Revisión Sistemática Y Un Metaanálisis

La enfermedad COVID-19 provocada por el virus del SARS-CoV-2 presenta diversos síntomas que afectan a diferentes sistemas; sistema respiratorio, sistema musculoesquelético, sistema gastrointestinal y el sistema neurológico, por mencionar algunos. A principios del año 2020 una nueva y letal enfermedad se hizo presente desatando una pandemia global que hizo temblar a la población mundial por lo que la comunidad científica concentró la literatura en la fisiopatología y manejo de hospitalización en casos agudos de la enfermedad.

Después de dos años de la aparición del virus SARS-CoV-2 una nueva emergencia sanitaria de alto grado de preocupación ha surgido que son las secuelas y ‘transportistas de larga distancia’ tras haber padecido la enfermedad de COVID-19.

Se prevé que el número de personas que padecen las secuelas aumente radicalmente con el paso del tiempo, para los profesionales de la salud y la comunidad científica deberá ser de máxima importancia establecer las secuelas del COVID-19. Hoy en día se utilizan diferente vocablo para la descripción de la sintomatología tras haber padecido COVID-19:

- Síndrome posterior al COVID-19.
- Posterior al COVID persistente.
- COVID prolongado.

De las opciones anteriores la más apropiada y difundida para describir la enfermedad es la última, lo describe como ‘la enfermedad en personas que se han recuperado por COVID-19 pero que todavía manifiestan uno o más síntomas mucho tiempo después de lo creído’.

En la literatura recientemente presentada se encontró dentro de un artículo que la población de sobrevivientes presentó como mínimo un síntoma. La fatiga, dolor de cabeza, Trastornos de atención, pérdida de cabello y disnea fueron los síntomas más comunes que se presentaron. Del total de pacientes aproximadamente el 50% presentaba por lo menos una comorbilidad, la hipertensión y la obesidad fueron las de mayor prevalencia, frecuentemente presentadas en las personas que tuvieron que ser hospitalizadas.

Pasados los 60 días de haber iniciado la COVID-19, los síntomas presentados que se presentaron son los siguientes:

- Fatiga.
- Disnea.
- Dolor torácico.
- Cefalea.
- Dolor articular.
- Tos.

Existió una mayor prevalencia en dolores de garganta, cefaleas y anosmias a los pacientes que no requirieron de hospitalización.

PACIENTES HOSPITALIZADOS	PACIENTES NO HOSPITALIZADOS
<ul style="list-style-type: none"> ● Tos (26,6%). ● Erupciones cutáneas (14%). ● Ageusia (11,4%). ● Anosmia (11,1%). 	<ul style="list-style-type: none"> ● Anosmia (19,9%). ● Ageusia (18,3%). ● Disnea (15,7%). ● Tos (13,9%).

<ul style="list-style-type: none"> ● Confusión (9,3%). ● Disnea (9,2%). 	<ul style="list-style-type: none"> ● Fatiga (11,8%). ● Cefalea (10,9%).
<p>Pasados 30 días de estar hospitalizado</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Fatiga (53,9%). ● Disnea (24,4%). ● Dolor articular (22,8%). ● Dolor torácico (21%). ● Tos (13,8%). ● Anosmia (11,5%). 	<p>Pasados 30 días de inicio de la sintomatología</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Dolor de garganta (67%). ● Fatiga (63,2%). ● Dolor de cabeza (48,2%). ● Tos (40,7%). ● Disnea (39,9%). ● Anosmia (37,7%).
<p>Pasados 60 días de la hospitalización</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Fatiga (38,5%). ● Disnea (33,3%). ● Tos (10,4%). ● Mialgias (9,7%). ● Dolores articulares (9,4%). ● Palpitaciones (9,1%). 	<p>Pasados 60 días del inicio de los síntomas</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Fatiga (29,8%). ● Disnea (19,1%). ● Anosmia (15,5%). ● Dolor torácico (14,9%). ● Ageusia (13,2%).

En esta tabla se muestran los diferentes síntomas post-COVID-19 presentados por los pacientes, por un lado, tenemos a los pacientes que fueron hospitalizados, a un lado los pacientes que no tuvieron la necesidad de hospitalización.

Del total de los pacientes involucrados que sobrevivieron al COVID-19 se descubrió que más de la mitad presentó por lo menos un síntoma después de la enfermedad por COVID-19 producida por el virus SARS-CoV-2, llegando a prevalecer por más de 30 días del inicio de los síntomas. La prevalencia de síntomas tuvo un mayor aumento después de los 60 días de la enfermedad.

Un estudio dio a conocer las principales secuelas encontradas que da después de sobrevivir al COVID-19 que fueron, fatiga post-infecciosa, función pulmonar reducida persistente y carditis.

Dentro del estudio se descubrió algo importante en cuanto a los síntomas posteriores al COVID-19, después de los 30 días del inicio de la enfermedad los síntomas disminuyen radicalmente comparándola con la fase aguda del virus, aunque aumentaron a los 60 días. Esto todavía falta que sea confirmado en futuros estudios.

Síntomas Persistentes Después De Covid-19: Estudio Cualitativo De 114 Pacientes Con “COVID Prolongado” Y Borrador De Principios De Calidad Para Los Servicios

Se encuentra en controversia la incidencia de los síntomas persistentes después de COVID-19, al cual se ha establecido como COVID largo. Las publicaciones recientes reflejan que entre el 10% al 20% de los pacientes dados de alta continúan sintiendo molestias después de 3 semanas, los síntomas que experimentan las personas en el COVID prolongado suelen ser fluctuantes, persistentes y en ocasiones intermitentes.

La causa de los síntomas persistentes es de etiología desconocida, aunque se les atribuye a diferentes factores, alguna enfermedad previa. Se reveló una mayor incidencia en el género, siendo las mujeres las más perjudicadas en esta área.

Existen tres grupos grandes en los que se está dividiendo a pacientes con síntomas persistentes;

1. Aquellas personas que desde el inicio llegaron con síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), y necesitaron hospitalización. Presentan síntomas a largo plazo.
2. A todas esas personas que inicialmente no necesitaron o no quisieron ser hospitalizadas y ahora presentan enfermedad multisistémica con alguna evidencia de daño, ya sea cardíaco, neurológico o respiratorio.
3. En el tercer grupo se encuentran personas que presentan síntomas persistentes, sin alguna evidencia de daño orgánico.

Hasta hoy en día todavía no hay una orientación fija para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento a pacientes con COVID prolongado, aunque instituciones en Europa ya han

comenzado en la elaboración de una guía que servirá en una nueva área para pacientes con LONG COVID. El presente estudio se llevó a cabo entre mayo y septiembre del 2020.

Se utilizaron las entrevistas narrativas en las que los pacientes podían contar libremente su historia, de esta forma se podía percibir e identificar las emociones de las personas. Como respuestas de los participantes se obtuvo que los síntomas de COVID prolongado eran fluctuantes y en ocasiones llegaban a ser severos, los síntomas lo sentían en todas partes del cuerpo, algunos casos llegaron a ser graves debido a que su recuperación quedó estancada; ya que sentían estar viviendo un ciclo en el que por momentos sentían recuperarse hasta que regresaban igual o peor de cómo se encontraban viviendo así estresados física y mentalmente. La mayoría de los participantes manifestaron un decrecimiento considerablemente alto en sus actividades de la vida diaria. La fatiga extrema los llevó a planificar de cero sus rutinas y tomar otras medidas más explícitas para eludir el agotamiento lo más posible, las personas que fueron entrevistadas manifestaron que la fatiga que presentaban la sentían diferente más los efectos de daños en órganos.

Debido a la alta demanda de casos por COVID-19 tanto los hospitales como las líneas de emergencia telefónica estaban saturadas que cuando los participantes intentaban marcar a las líneas de emergencia eran puestos en línea de espera que por lo regular dilataba horas y lo único que generaba era desesperación y ansiedad hacia los pacientes. Una parte de los médicos generales desconocían los centros de rehabilitación de su localidad.

Entre los pacientes realizaron unos principios para los servicios de COVID prolongado

1	ACCESO Toda persona con COVID prolongado debe de tener acceso a una atención de calidad, sin importar que tuviera una prueba positiva para COVID-19 o que no haya sido hospitalizada.
2	CARGA DE ENFERMEDAD Las vías para la atención de los pacientes deben de ser claras y precisas, los criterios de derivación deben de ser escritos a detalle para que el paciente no batalle tanto en su acceso.
3	RESPONSABILIDAD CLÍNICA Y CONTINUIDAD DE LA ATENCIÓN El médico tiene que ocuparse de que a todo paciente se le brinde una adecuada continuación en la atención a su enfermedad, teniendo así una responsabilidad en la clínica del paciente.
4	MULTIDISCIPLINARIO Los pacientes tendrán que ser evaluados por un equipo multidisciplinario en caso de que lleguen a requerir un paquete de rehabilitación formal.
5	ESTÁNDARES BASADOS EN EVIDENCIA Crear, desarrollar y publicar con los debidos estándares y protocolos para que la

	investigación y el manejo de ésta sea congruente para todos los centros de atención.
6	<p>DESARROLLO DE LA BASE DE CONOCIMIENTO Y DE SERVICIOS CLÍNICOS</p> <p>Se deberá recopilar y analizar los datos con dinamismo para un mejor servicio y una mejor construcción en la base de los conocimientos. Los pacientes deben ser parte de los esfuerzos que se estén haciendo.</p>

El estudio reveló que muchas de las personas que padecieron COVID-19, experimentan síntomas remitentes y recurrentes por mucho tiempo con un pronóstico incierto. El difícil acceso a los servicios de hospital, clínicas y medios de ayuda telefónica les hace creer que no le toman la debida importancia. Lo más destacable fue identificar un desfase entre lo que marca la comunidad científica sobre los síntomas persistentes, y lo que en realidad están experimentando los pacientes.

Convulsión Post- COVID Una Nueva Característica De “Long COVID”

La Universidad de Florida, EE. UU. departamento de neurología describe un caso de convulsión como síntoma principalmente neurológico posterior a la infección de SARS-CoV-2 consecuencia de la inflamación persistente y la liberación de citocinas. Las convulsiones y el COVID 19 están posiblemente asociadas:

DIRECTO

1. La neuroinvasión del SARS-CoV-2 es por medio del transporte axonal de la neurona olfativa y la propagación hematogena a través de la interrupción de la barrera hematoencefálica, según Keith Kincaid et. al.

INDIRECTO

1. Hipoxia
2. Falla multiorgánica
3. Trastornos metabólicos observados en la enfermedad grave

Hombre de 71 años con diabetes mellitus e hipertensión, ingresa a urgencias tres horas después a la aparición repentina de ptosis, náuseas, vómito, mirada conjugada y diplopía vertical (síntomas resueltos con una trombólisis, sin presencia de confusión o pérdida de memoria). Al ingreso al servicio de emergencia la prueba de RT-PCR fue positiva para SARS-CoV-2, la angiografía por tomografía computarizada con imágenes de perfusión mostró estenosis severa de la arteria vertebral derecha y perfusión normal; con ausencia de síntomas respiratorios la radiografía de tórax mostró una enfermedad pulmonar intersticial leve; el paciente fue dado de alta hospitalaria sin déficit neurológico, sin embargo, seis días después ingresa a urgencias donde realizaron nuevamente la angiografía por tomografía computarizada (TC) con perfusión

dando como resultados una hiperemia en los lóbulos frontales bilaterales que sugiere una convulsión reciente y el electroencefalograma arrojó convulsiones laterales, derecho actividad delta rítmica de contorno pronunciado predominantemente central en 1 - 3 HZ que se propaga a los lóbulos temporales y posteriormente frontales bilateralmente (como un aumento de flujo sanguíneo).

Probablemente la causa principal fue un accidente cerebrovascular de la circulación posterior interrumpido por la administración de trombólisis, ya que el infarto en dicho lugar pudo pasar desapercibido en la resonancia magnética (RM) o causado por un ataque isquémico transitorio por los datos obtenidos en la primera tomografía computarizada (TC), según estudio de Keith Kincaid et. al. Las convulsiones fueron controladas bajo tratamiento médico y fue dado de alta hospitalaria cuando el paciente se encontró en un estado neurológico basal.

COVID Largo En Una Cohorte Prospectiva De Pacientes Aislados En El Hogar

Se llevó a cabo un estudio en la Ciudad de Bergen en dos hospitales que contaban con pacientes diagnosticados de SARS-CoV-2: Hospital Universitario de Haukeland y Hospital Haralds plass Deaconess, fueron 357 pacientes positivos para SARS-CoV-2, sin embargo; a los 6 meses de seguimiento solo contaron con 312 pacientes, 242 de 247 pacientes aislados en sus domicilios, 5 pacientes de 247 eran asintomáticos y 65 pacientes hospitalizados por factores de riesgo mayores: Índice de masa corporal alto, enfermedad pulmonar crónica, hipertensión, diabetes o enfermedad cardíaca crónica

La media de edad fue de 46 años, el 51% eran mujeres (160 de 312 participantes). Un 44% presentaba comorbilidad:

1. Enfermedad pulmonar crónica en un 12% (38 de 312, del cual 34 presentaba asma)
2. Hipertensión Arterial en un 11% (35 de 312 participantes)
3. Cardiopatía crónica en un 7% (22 de 312 participantes)
4. Enfermedad reumática en un 6% (20 de 312 participantes)
5. Diabetes presente en un 4% (13 de 312 participantes)
6. Enfermedades Inmunodepresoras en un 4% (11 de 312 participantes)

Fueron 272 pacientes que manifestaron síntomas durante la infección aguda de la enfermedad, siendo los más frecuentes:

1. Fatiga en un 90%, 244 de 272 participantes
2. Tos en un 71%
3. Cefalea en un 61%

4. Mialgia en un 58%
5. Disnea en un 55%
6. Fiebre en un 21%

Los 247 pacientes aislados en sus domicilios manifestaron síntomas persistentes 6 meses después de la enfermedad de COVID 19, siendo los más comunes:

1. Fatiga 30%
2. Anosmia y/o disgeusia 27%
3. Deterioro en la concentración 19%
4. Problemas de memoria 18%
5. Disnea 15%

Otros síntomas en porcentajes menores:

6. Cefalea 11%
7. Mareo 10%
8. Tos 6%
9. Palpitaciones 6%
10. Malestar estomacal 6%
11. Problemas para dormir 5%
12. Hormigueo en los dedos 4%
13. Fiebre 2%

Entre 0 y 15 años de edad no fueron evaluados para síntomas persistentes. El 52% de adultos jóvenes entre 16 a 30 años aislados en sus domicilios por enfermedad leve o moderada presentaba síntomas persistentes, los más comunes:

1. Anosmia y/o disgeusia el 28%
2. Fatiga el 21%
3. Disnea el 13%
4. Problemas de memoria el 11%

El 61% (189 participantes de 312) continuaban con síntomas después de 6 meses de la enfermedad de COVID 19, siendo los más comunes:

1. Fatiga en un 37%
2. Dificultad para concentrarse en un 26%
3. Anosmia y/o disgeusia en un 25%: más frecuente en personas menores de 46 años
4. Problemas de memoria en un 24%
5. Disnea en un 21%

Síndrome Inflamatorio Post COVID 19 Que Se Manifiesta Como Estado Epiléptico Refractario

Se reportó un caso de estado epiléptico refractario 6 semanas posteriores a la infección aguda de COVID 19. Paciente de sexo femenino, edad de 69 años, antecedentes personales patológicos: diabetes, requiere cirugía: trasplante renal por presencia de nefropatía, bajo medicación: tacrolimus, micofenolato y prednisona, sin antecedente de convulsiones, ingresa al centro médico de New York con síntomas de diarrea, tos, confusión y síndrome respiratorio agudo severo positivo a COVID 19 por medio de PCR: reacción en cadena de polimerasa nasofaríngea, según estudio.

Estudios diagnósticos realizados:

1. Electroencefalograma (EEG);

Resultados: estados de vigilia y somnolencia

2. Resonancia magnética (IRM);

Resultados: atrofia hipocampal leve con mayor predominio de lado derecho

Paciente que ingresa a la Unidad de Cuidados Intensivos requiere sedación continua, no responde a estímulos auditivos y doloroso, al ingreso de la hospitalización presentó un episodio de dos minutos de movimientos tónicos simétricos y espontáneos de miembros superiores con desviación de la mirada hacia lado izquierdo, sin giro de cabeza, paciente hemodinámicamente estable durante el episodio manifestado, le administran medicamento (episodio que no volvió aparecer), según Elizabeth Carroll et. al.

Marcadores inflamatorios durante su ingreso:

- Proteína C reactiva (PCR normal menor 3 mg/L)

Paciente: 99,6 mg/L con un máximo de 171,1 mg/L

- Velocidad de sedimentación globular (VSG normal 0-20 mm/h)

Paciente: 111 mm/h

- Interleucina (normal ≤ 5 pg / mL)

Paciente: 18 pg/mL con un máximo de 136 pg/mL

Marcadores inflamatorios a la mitad del ingreso:

- Proteína C reactiva (PCR normal menor 3 mg/L)

Paciente: 16,6 mg/L

- Velocidad de sedimentación globular (VSG normal 0-20 mm/h)

Paciente: 108 mm/h

- Interleucina (normal ≤ 5 pg / mL)

Paciente: 81 pg/mL

Posteriormente le realizaron la prueba de PCR nasofaríngea para SARS-Cov-2 dando resultados negativos la paciente fue dada de alta consciente, orientada, respondía a órdenes, sin déficits neurológicos focales, según estudio, nueve días después ingresa a un hospital por un estado de cansancio, con hipoglucemia, temblor incontenible de brazo izquierdo, aún con medicación continuaba con temblores, paciente hemodinámicamente estable y en estado de alerta. La

trasladan nuevamente al centro médico de New York donde administra propofol respondiendo al estímulo doloroso (retirada), nuevamente realizan resonancia magnética cerebral mostrando un empeoramiento de la atrofia hipocampal derecha-izquierda en comparación con la resonancia magnética de 3 meses anteriores, el electroencefalograma mostró descargas continuas de ondas y polispuas periódicas lateralizadas con actividad rápida superpuesta esporádica en cuadrante posterior derecho y polo occipital izquierdo, según Elizabeth Carroll et. al.

Los estudios dieron PCR nasofaríngeo negativo para SARS-Cov-2 así como estudios infecciosos, bacteria, hongos, panel de patógenos meningitis-encefalitis, antígeno criptológico en la muestra de líquido cefalorraquídeo (LCR), sin embargo, IgG contra SARS-CoV-2 fue positiva mostrando valores elevados.

Tras la interrupción de los goteos aplicados al ingreso hospitalario la paciente continuó en coma y desarrolló un shock séptico, a la prueba de PCR nasofaríngea dio positivo y negativo para PCR traqueal. Posteriormente la paciente mejoró su estado hemodinámico pero con deficiencia neurológica, sin convulsiones y presencia de descargas lateralizadas en la región posterior derecha, le realizaron nuevamente resonancia magnética donde mostró atrofia hipocampal bilateral en avance lo que la colocaba en un riesgo de convulsiones, el electroencefalograma con los mismo resultados anteriormente mencionados, la paciente fue dada de alta bajo tratamiento médico pero aún continúa en coma, días después le retiraron tratamiento y el electroencefalograma continúa revelando los hallazgos mencionados pero menos frecuente que el anterior . Para el alta la prueba de PCR mostró mejoría, saco la lengua, abrió los ojos a la voz y relaciono palabras para dar respuesta a las preguntas.

Los marcadores inflamatorios elevados es el resultado de la epilepsia refractaria de la paciente, ya que no había presencia de inflamación en la resonancia magnética cerebral o producción de anticuerpos de SARS-Cov-2, el índice elevado de IgG en el LCR refleja la ruptura de la barrera hematoencefálica y la síntesis elevada de IgG en el líquido cefalorraquídeo puede provocar la inflamación en el Sistema Nervioso Central (SNC), según estudio realizado por Carroll et. al.

Infección Por SARS-CoV-2- 2: Implicaciones Para La Salud Sexual Y Reproductiva. Una Declaración De Posición De La Asociación Española De Andrología, Medicina Sexual Y Reproductiva (Asesa)

- Origen y características de los CORONAVIRUS

Los coronavirus se dividen en cuatro géneros: ALFA-coronavirus, BETA-coronavirus, GAMA-coronavirus, DELTA-coronavirus. El SARS-CoV-2 es un virus perteneciente a la familia CORONAVIRIDAE, género Beta coronavirus de origen Zoonótico. Los coronavirus son un virus que tienen ácido ribonucleico de cadena sencilla con envoltura lipídica rodeada de una corona de proteínas en forma de espícula (proteína S).

Se describen siete coronavirus humanos:

1. Alfa coronavirus HCoVNL63
2. Alfa coronavirus HCoV 229E
3. Beta coronavirus HCoV-OC43
4. Beta coronavirus HCoV-HKU1
5. SARS (síndrome respiratorio agudo severo)
6. Beta coronavirus SARS-CoV y SARS-CoV 2
7. Beta coronavirus MERS-CoV (síndrome respiratorio de oriente medio)

El SARS-CoV-2 se encuentra estructurado por cuatro proteínas:

- Envoltura viral: proteína S (espícula), proteína E (envoltura), proteína M (membrana)
- Interior del virión asociado al ARN viral: proteína N (nucleocápside)

El mecanismo de infección de SARS-CoV-2 en el sistema reproductor masculino depende de la interrelación entre la proteína S y el receptor de la célula huésped la ACE2 (enzima convertidora de angiotensina, expresada en tejidos como: intestino, riñones, cerebro, testículos

hígado, endotelio vascular y pulmón, con mayor predominio en testículos e intestino delgado), posteriormente endocitosis del virus en el citoplasma por la acción de serinproteasa transmembrana (TMPRSS2). La serinproteasa transmembrana se encuentra en células epiteliales de la próstata, membrana plasmática apical de células lumbinales. El TMPRSS2 está regulado por las hormonas sexuales masculinas y liberadas en el semen.

- **TESTÍCULOS:** Teóricamente existe la posibilidad que el SARS-CoV-2 pueda provocar orquitis e infertilidad por el mecanismo de infección: la fijación a las células humanas por medio de la interrelación entre la proteína S y el receptor de la célula huésped (ACE2) en células de los conductos seminíferos, espermatogonias y células Leydig y Sertoli. Posiblemente el virus no infecta los testículos de forma directa si no desencadena una respuesta autoinmune (orquitis autoinmune)
- **FUNCIÓN ENDOCRINA TESTICULAR:** Incremento de la LH en suero, ratio T/LH y ratio FSH/LH reducido en pacientes con infección de COVID 19 (sexo masculino).
- **SEMEN:** Ausencia del virus (ARN viral) en el líquido seminal.
- **PRÓSTATA:** Sin evidencia de ARN del SARS-CoV-2.

La hipertermia, hipoxia, infección secundaria y los esteroides pueden causar daños en los conductos seminíferos, reducción o ausencia de espermatogénesis en pacientes recuperados por COVID 19, no obstante, se necesita más investigación sobre las consecuencias en el sistema reproductor masculino a largo plazo en recuperados de COVID.

Long COVID Y Menopausia: Se Debe De Considerar El Importante Papel De Las Hormonas En Long COVID

Se llevó a cabo un estudio cualitativo transversal mediante entrevistas semiestructuradas realizadas en el Colegio de Londres, Reino Unido en médicos menopáusicos para conocer el impacto que tuvo durante la infección por COVID, un estudio mencionado en la investigación (sin referencia) habla que el 82,2% de personas con Long COVID son de sexo femenino, edad media de 46 años. El 36% de las mujeres manifiestan alteraciones posteriores a la infección de COVID en sus ciclos menstruales.

La encuesta fue en línea y compartida en las redes sociales donde participaron un total de 460 mujeres, las preguntas eran sobre la duración de los síntomas, cambios en los síntomas durante el ciclo menstrual, cambios en los periodos y sobre sus hormonas.

Los resultados mencionados en el estudio de Yasmin Adelekan et, al. son los siguientes:

1. Un 48% de las mujeres experimentaron síntomas más de 6 meses
Síntomas de Long COVID (fatiga, cefalea, falta de sueño, niebla mental, falta de concentración, dolores musculares) semejante a la perimenopausia y menopausia
2. Un 50% de las mujeres manifestaron que desde la infección aguda su período se detuvo o cambio
3. Un 80% manifestó que sus periodos no volvieron hacer como eran anteriormente
4. El 62% informó que los síntomas de Long COVID agravaron días previos a su periodo menstrual resultado de un desequilibrio hormonal
5. El 70% asimilo los síntomas de Long COVID con la perimenopausia o menopausia

6. El 84% de las mujeres no fueron informadas sobre ser o no ser perimenopáusicas o menopáusicas y son mal diagnosticadas con Long COVID

Las manifestaciones posteriores en el ciclo menstrual en la enfermedad de COVID 19 puede ser ocasionadas, según estudio:

1. Respuesta inflamatoria crónica alterada y/o;
2. Alteración de producción fisiológica de hormonas esteroides ováricas

Enfermedad Por Coronavirus Largo Entre Las Personas Que Viven Con El VIH En El Oeste De La India: Un Estudio Observacional

El COVID prolongado o de larga distancia es el término que se utiliza para describir la presencia de al menos un síntoma, la persistencia o manifestación de nuevos síntomas después de 4 semanas tras la infección inicial por coronavirus (SARS-CoV-2).

La directriz de NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE (NICE) especifica que el COVID PROLONGADO son los signos y síntomas que duran de 4 a 12 semanas, el SÍNDROME POST COVID 19 son los síntomas que continúan más de 12 semanas.

Se llevó a cabo un estudio en 110 personas mayores de 18 años portadores del virus de inmunodeficiencia humana con diagnóstico confirmado de COVID 19 de los cuales 9 personas fallecieron a causa de la enfermedad aguda, 4 personas no se pudieron contactar y 3 personas no completaron los 30 días desde el inicio de la infección finalmente se realizó en 94 personas, en el estudio se incluyeron las comorbilidades más comunes: diabetes e hipertensión.

La gravedad de la enfermedad se clasificó de la siguiente manera:

1. Leve (Infección del tracto respiratorio superior sin disnea o hipoxia)
2. Moderada (Neumonía con Saturación de Oxígeno menor que 94% pero mayor a 90%)
3. Grave (Neumonía con Saturación de Oxígeno menor a 90%)

Los pacientes con enfermedad de COVID 19 moderada o grave tienen mayor posibilidad de presentar COVID prolongado.

Síntomas evaluados:

- MALESTAR GENERAL

1. Fiebre
2. Escalofríos
3. Erupción Cutánea
4. Dolores Corporales
5. Dolores Articulares
6. Mialgia
7. Fatiga
8. Sudoración

- NEUROCOGNITIVO/PSIQUIÁTRICO

1. Pérdida del Olfato
2. Pérdida del Gusto
3. Dolor de Cabeza
4. Confusión
5. Mareo
6. Deterioro de la Memoria
7. Trastorno del Sueño
8. Depresión
9. Ansiedad

- GASTROINTESTINAL

1. Anorexia
2. Dolor Intestinal
3. Náuseas
4. Estreñimiento

5. Vómito

6. Diarrea

● **CARDIOPULMONAR**

1. Sibilancias

2. Dolor de Pecho

3. Dolor de Garganta

4. Opresión en el Pecho

5. Tos

6. Dolor para Respirar

7. Congestión de los Senos Paranasales

SÍNTOMAS DE COVID PROLONGADO

(ordenado de mayor a menor frecuencia)

1. Tos

2. Fatiga

3. Dificultad para Respirar

4. Sensación de Opresión

5. Mialgia

6. Congestión de los Senos Paranasales

7. Trastorno del Sueño

SÍNTOMAS DE COVID PROLONGADO EN POSITIVOS DEL VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA

(ordenado de mayor a menor frecuencia)

1. Tos
2. Fatiga
3. Dificultad para Respirar
4. Alteraciones del Sueño
5. Depresión
6. Ansiedad
7. Niebla Mental

Las personas con COVID prolongado con infección crónica del virus de inmunodeficiencia humana, causante del SIDA han desarrollado especialmente problemas neurocognitivos-psiQUIÁTRICOS.

COVID Prolongado En Niños Y Adolescentes

Actualmente ya existen estudios sobre las afecciones posteriores a la infección del SARS-CoV-2 en la población adulta pero pocos estudios de las manifestaciones a largo plazo en la población de niños y adolescentes.

Se realizó un estudio en la provincia de FARS, IRÁN en niños y adolescentes de 6 a 17 años enviados e ingresados a hospitales con diagnóstico confirmado de COVID 19 con el objetivo de identificar los síntomas posteriores a la fase aguda de la infección; el estudio se llevó a cabo en 58 niños y adolescentes; 28 de sexo masculino y 30 de sexo femenino; 16 presentaban enfermedades crónicas (diabetes mellitus, cáncer, asma); 8 ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI).

Síntomas más comunes de COVID-19 según estudio en niños y adolescentes:

1. Fiebre - 39 pacientes
2. Tos - 22 pacientes
3. Disnea - 18 pacientes
4. Dolor muscular - 9 pacientes
5. Diarrea - 6 pacientes

Síntomas más comunes de COVID prolongado:

1. Fatiga - 12 pacientes
2. Disnea - 7 pacientes
3. Intolerancia al ejercicio - 7 pacientes
4. Debilidad muscular - 6 pacientes
5. Intolerancia para caminar - 5 pacientes
6. Tos - 4 pacientes

7. Dificultad para dormir - 3 pacientes
8. Mialgia - 3 pacientes
9. Artralgia - 3 pacientes
10. Cefalea - 3 pacientes
11. Exceso de esputo - 3 pacientes

Otros síntomas (menos de 3 pacientes):

1. Anosmia
2. Dolor de garganta
3. Mareo
4. Dolor torácico
5. Sudoración excesiva
6. Anorexia
7. Palpitaciones

La persistencia de los síntomas varía de acuerdo a la gravedad de la enfermedad:

1. Leve: más de 2 semanas
2. Moderada o grave: más de 4 semanas
3. Crítico considerado como COVID prolongado: más de 6 semanas

Factores asociados para COVID prolongado en niños y adolescentes:

1. Edad avanzada.
2. Sexo femenino.
3. Dolor muscular al inicio de la enfermedad y al ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) en la fase aguda de la infección.

Pediátrico Largo- COVID ¿Un Fenómeno Que Se Pasó Por Alto?

Se define como COVID PROLONGADO, SECUELAS POST- AGUDA DEL SARS- CoV-2 (PASC) o SINDROME POST COVID a los signos y síntomas que permanecen durante más de 12 semanas después de la fase aguda de infección por COVID 19.

Se realizó un estudio en hospitales (departamento de pediatría) en los Países Bajos en 89 niños, 47 niños con prueba de PCR positiva, 31 niños con prueba de serología positiva y 34 niños diagnosticados clínicamente, niños entre 2 a 18 años (edad media 13 años), el objetivo del estudio investigar el COVID prolongado ya que existe una falta de información respecto a las secuelas posteriores del COVID en niños.

Los síntomas de COVID prolongado son muy similares al de los adultos. Síntomas persistentes más comunes en niños:

1. Fatiga (87%)
2. Disnea (55%)
3. Dificultad de Concentración (45%)
4. Cefalea (38%)
5. Dolor Torácico (35%)
6. Dolor de estómago (33%)
7. Mialgia (28%)
8. Diarrea (24%)
9. Palpitaciones Cardiacas (18%)
10. Pérdida de memoria (13%)
11. Lesiones cutáneas- irritación (7%)

- 12. Mareo (3%)
- 13. Niebla mental (2%)
- 14. Pérdida de peso (2%)
- 15. Pérdida de apetito (2%)
- 16. Fiebre persistente (2%)
- 17. Tos (1%)
- 18. Anosmia (1%)
- 19. Miocarditis (1%)

El 48% de los participantes refirió limitaciones leves para realizar actividades diarias, el 36% limitaciones severas y el resto de los participantes (8%) sin limitación alguna. El 29% de los pacientes necesitó de un equipo multidisciplinario: 25% fisioterapia, 16% psicología.

DISCUCIONES Y CONCLUSIONES

Sintomatología del COVID 19

Una de las características que ha mostrado el SARS COV 2, es su infinita variabilidad, que como se mencionó al principio, que por estar constituido por RNA de una hebra, el material genético es sumamente inestable y puede sufrir cambios estructurales, obviamente esto se traduce en cambios en las proteínas que codifica.

Esto permite en la naturaleza la diversificación de los seres vivos; en el caso de los virus, aunque no se les considera vivos, es lo mismo, se va diversificando cambiando en muchas de sus propiedades.

Estas propiedades pueden ser: a) su contagiosidad, b) puede ser la letalidad, de acuerdo a los aparatos y sistemas que ataque y de manera y c) la estructura proteica que la modifique como antígenos y que las vacunas de cepas anteriores ya no las reconozca y por tanto sean ineficaces.

Cuando se detecta una variante nueva, es obligatorio reportarla a la OMS, donde de acuerdo a las características mencionadas se puede clasificar en: Variante Interesante (VI) , o Variante Preocupante (VC, de “concern” preocupación). Y se estudia su comportamiento en la población para dictar alarmas en caso necesario.

Por tanto es fácil comprender que el cuadro clínico de las infecciones, varían de acuerdo a las cepas, no sólo en la gravedad de los mismos, sino también en sus componentes, por ejemplo:

Al inicio de la pandemia el cuadro clínico era el siguiente:

Síntomas COVID-19 INICIO (<https://salud.edomex.gob.mx/salud/covid>)

- Fiebre mayor 38°C
- Dolor de cabeza
- Tos seca
- Estornudos

- Dificultad para respirar. (casos más graves).
- Malestar en general

En el 2020 el cuadro es el siguiente:

Signos, síntomas y prevención 2020 INSP/SSA

<https://www.insp.mx/nuevo-coronavirus-2019/signos-sintomas-prevencion.html>

Los síntomas más habituales de la COVID-19 son:

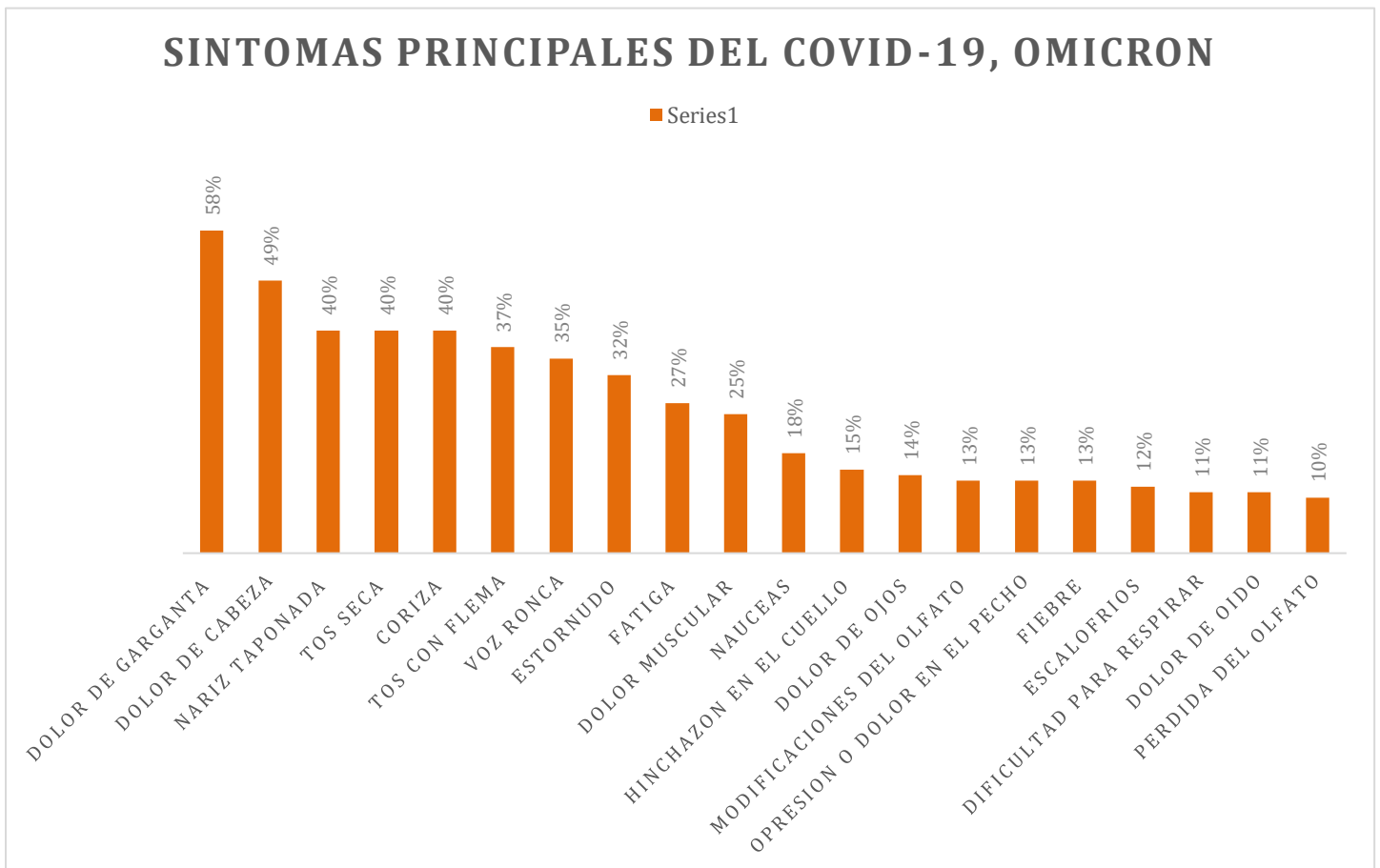
- Fiebre
- Tos seca
- Cansancio

Otros síntomas menos frecuentes y que pueden afectar a algunos pacientes:

- Pérdida del gusto o el olfato
- Congestión nasal
- Conjuntivitis (enrojecimiento ocular)
- Dolor de garganta
- Dolor de cabeza
- Dolores musculares o articulares
- Diferentes tipos de erupciones cutáneas
- Náuseas o vómitos
- Diarrea
- Escalofríos o vértigo

Nótese que la disnea o sensación de falta de aire ha desaparecido, pero ahora tenemos la pérdida de identificación de sabores y olores. Además de la diarrea.

Los 20 principales síntomas de covid-19, ómicron en orden descendente



¿Qué síntomas tiene la variante Delta del Covid-19?

Los signos que nos pueden alertar que estamos presente ante esta nueva variante son:

- Dolor de cabeza
- Dolor de garganta
- Secreciones nasales
- Fiebre
- Tos

OMS <https://www.who.int/es/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants>

En un inicio, la presentación clínica más frecuente de la COVID-19 fue una infección respiratoria leve y, con menor frecuencia, una neumonía con fiebre, tos y disnea. Aproximadamente el 20-30% de los pacientes que han sido hospitalizados con neumonía asociada a la COVID-19 han requerido cuidados intensivos para el apoyo respiratorio debido a una neumonía bilateral que progresa hasta insuficiencia respiratoria y, en algunos casos, hasta quiebra multiorgánica y muerte. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. JAMA. July 2020. doi:10.1001/jama.2020.12839

Long COVID o COVID persistente

Desde poco tiempo de iniciada la pandemia, empezaron a aparecer casos de persistencia en el tiempo de manifestaciones clínicas, alteraciones funcionales y/o biológicas y lesiones orgánicas diversas semanas después de la resolución de la infección vírica.

“El 30 de octubre de 2020, el director general de la Organización Mundial de la Salud (OMS) comparecía en rueda de prensa avisando de la importancia de las secuelas a largo plazo de la COVID-19. Estas manifestaciones persistentes afectan a varios órganos y sistemas y dependen tanto de los mecanismos fisiopatológicos del virus como de la respuesta inmunitaria del paciente, así como del desarrollo de la enfermedad en el proceso agudo y los fármacos y técnicas utilizados en el mismo. Previamente a esta pandemia, se había descrito en la bibliografía un síndrome post-SARS caracterizado por fatiga persistente, mialgias difusas, astenia, depresión y alteraciones del sueño” Moldofsky H, Patcai J. Chronic widespread musculoskeletal pain, fatigue, depression and disordered sleep in chronic post-SARS syndrome; a case-controlled study. *BMC Neurol.* 2011;11:37. doi:10.1186/1471-2377-11-37

Ya con el SARS y el MERS se habían descrito casos de persistencia de sintomatología hasta por años

En cuanto al Long COVID, también la diversidad de su sintomatología es muy grande, considerando que el cuadro típico de COVID 19 es de $11,5 \pm 5,7$ días, se ha visto que el POST COVID 19, por consenso internacional la sintomatología relacionada con el COVID 19 inicial, después de las 4 semanas ya puede considerarse COVID persistente o LONG COVID. Esto independientemente de la sintomatología que presente. ([Rev Clin Esp.](#) 2022 abril; 222(4): 241–250. Síndrome de COVID-19 persistente. Una revisión narrativa.; [A. López-Sampalo](#) , [M.R. Bernal-López](#) y R. Gómez-Huelgas).

Se presenta en el 10% de los sobrevivientes. No tiene relación con la gravedad del COVID 19 inicial, incluso puede aparecer de casos asintomáticos. Tampoco se relaciona con la edad, incluso se han reportado casos infantiles. Tampoco tiene relación con la presencia de comorbilidad. Puede dar sintomatología de cualquier aparato o sistema, incluso de varios a la vez. No se ha demostrado la presencia de virus en estos pacientes. Tampoco hay relación con el que haya sido vacunado, y es más frecuente en el sexo femenino.

Aunque como se mencionó el cuadro clínico es muy polimórfico, los síntomas más frecuentes de COVID prolongado son la fatiga y la disnea. (COVID-19 prolongado Intramed. Fisiopatología, factores de riesgo y tratamientos | 12 OCT 21, tomado de: *Shin Jie Yong* [ReadSpeaker webReader: ListenFocusReview ArticleLong COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatmentsShin Jie Yong *Infectious Diseases*, 53:10, 737-754.](#)

Algunas características del Long COVID .

Característica	
Mujeres	78.9%
Edad	Media 46.3 , 30-49
PCR positiva	27%
Media de días de persistencia	96% más de > de 90 días hasta 6 meses.
Total de síntomas registrados	205

Sistemas y órganos afectados	10														
Tipo de afectación	Multisistémico.														
Síntomas más frecuentes	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Síntoma</th> <th>Porcentaje</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Sintomas Generales</td> <td>98.30%</td> </tr> <tr> <td>Sintomas Aparato Locomotor</td> <td>93.90%</td> </tr> <tr> <td>Sintomas Respiratorios</td> <td>93.00%</td> </tr> <tr> <td>Psicologicos/Emocionales</td> <td>88.30%</td> </tr> <tr> <td>Sintomas Neurologicos</td> <td>88.00%</td> </tr> <tr> <td>Alteraciones Digestivas</td> <td>85.50%</td> </tr> </tbody> </table>	Síntoma	Porcentaje	Sintomas Generales	98.30%	Sintomas Aparato Locomotor	93.90%	Sintomas Respiratorios	93.00%	Psicologicos/Emocionales	88.30%	Sintomas Neurologicos	88.00%	Alteraciones Digestivas	85.50%
Síntoma	Porcentaje														
Sintomas Generales	98.30%														
Sintomas Aparato Locomotor	93.90%														
Sintomas Respiratorios	93.00%														
Psicologicos/Emocionales	88.30%														
Sintomas Neurologicos	88.00%														
Alteraciones Digestivas	85.50%														

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. medRxiv [Internet]. 2020; Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.12.24.20248802v2.full.pdf>

Etiología.

No está del todo claro, pero lo que parece ser un hecho, es que no es una infección, nadie ha demostrado la presencia del coronavirus, o de otro virus al que le pudiera atribuir todo el cuadro. Por tanto, hay que evitar dentro de los nombres que tiene este síndrome el de COVID Persistente, pues esto denota una infección activa. En algunos casos pudiera haber una reinfección, lo cual no es frecuente. Pero la gran cantidad de casos de Long Covid en estudios, no hay coronavirus, aún estudiando en el contenido intestinal en donde había alguna información que apuntaba a la persistencia en estos sitios.

Lo que si ha habido es una gran alteración de la microbiota (Se denomina microbiota intestinal o flora intestinal al conjunto de bacterias que viven en el intestino, en una relación de simbiosis tanto de tipo comensal como de mutualismo. Este conjunto forma parte de la microbiota normal. Wikipedia).

“Otras infecciones, como las producidas por el virus de Epstein-Barr, Giardia lamblia, Coxiella burnetii, Borrelia burgdorferi (enfermedad de Lyme) y el virus del río Ross, así como otros coronavirus como el SARS-CoV y el MERS-CoV (causantes del síndrome respiratorio agudo grave [SARS] y del síndrome respiratorio de Oriente Medio [MERS], respectivamente), también se asocian a un mayor riesgo de secuelas posinfecciosas”. (A. López-Sampalo , M.R. Bernal-López , b y R. Gómez-Huelgas . Síndrome de COVID-19 persistente. Una revisión narrativa. Rev Clin Esp. 2022 abril; 222(4): 241–250.)

Estos “nuevos gérmenes”, están poniendo a prueba a nuestro organismo, si queremos saber que nos predispone al Long Covid, se podría invocar a la calidad de la información genética que poseemos, y en este renglón, se podría invocar a dos candidatos:

El Proceso de Cicatrización, que lo podemos ver cuando nos herimos la piel, ocurre una inflamación, posteriormente la coagulación y la reparación con la ayuda de varias células especializadas como los fibroblastos. Si el proceso es deficiente, podríamos tener una herida

persistente, con infecciones y demás. Cuando actúa de exageradamente, podríamos tener un queloide. En la piel no pasa de tener consecuencias estáticas, pero cuando hablamos de órganos como el hígado o los pulmones, esto podría ser la cirrosis hepática en un caso y la fibrosis pulmonar en el otro. Puede agregarse el riñón. Que tan bien funcione el proceso de cicatrización, también está determinado genéticamente. (Senet P. Physiologie de la cicatrisation cutané. EMC

(Elsevier Masson SAS, Paris), Dermatologie, 98-040-A-10, 2007.)

Otro proceso que se agrega es La Respuesta Inmune, también puede ser insuficiente y tenemos “inmunodeficiencias” que hay de varios estilos. Si actúa demás, tendremos autoinmunidades o asma. Esto último producto de una desregulación, lo que da lugar a procesos inflamatorios persistentes, con liberación de citoquinas y por tanto daño sistémico o localizado en algún órganos en particular. (La inmunogenética más allá de la clínica: genes y patológico que marcaron nuestra historia demográfica. Rodrigo Barquera Lozano. DIARIO DE CAMPO, CuARTA ÉPOCA, Año 2, núM.6).

En resumen, ante el surgimiento de nuevos gérmenes, el proceso de selección evolutiva propuesta por Darwin, sigue funcionando, y seleccionará a los humanos mejor dotados.

La tesis se inició cuando el LONG COVID no estaba totalmente aceptado, ahora si existen
varios millones de pacientes.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividad	Año Octubre 2021 - Febrero 2023									
	Octubre	Noviembre	Diciembre	Enero	Febrero	Marzo	Abril	Mayo		
Elaboración de protocolo y presentación										
Recolección de datos										
Captura de datos										
Análisis de la información y resultados										
Relación de los resultados										
Presentación de los resultados										
Trámites de publicación										

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. CDC. (2022, septiembre 29). *Similitudes y diferencias entre influenza y COVID-19*. Centers for Disease Control and Prevention. <https://espanol.cdc.gov/flu/symptoms/flu-vs-covid19.htm>
2. Coronavirus. (s/f). *Coronavirus» Long COVID: the NHS plan for 2021/22*. Nhs.uk. Recuperado el 7 de diciembre de 2022, de <https://www.england.nhs.uk/coronavirus/documents/long-covid-the-nhs-plan-for-2021-22/>
3. DICOM_Marie, A. (2022, diciembre 7). *COVID Long: orienter les personnes concernées, informer leurs professionnels de santé – Ministère de la Santé et de la Prévention*. Ministère de la Santé et de la Prévention. <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/maladies/maladies-infectieuses/coronavirus/etat-des-lieux-et-actualites/article/symptomes-prolonges-de-covid-19-orienter-et-informer>
4. Guía, C., Para, L. A., Atención, A. L., Persistente, C., & Justificación, I. (s/f). *Guía clínica para la atención al paciente long covid/covid persistente*. Semg.es. Recuperado el 7 de diciembre de 2022, de https://www.semg.es/images/2021/Documentos/GUIA_CLINICA_COVID_Persistent_20210501_version_final.pdf
5. Sisó-Almirall, A., Brito-Zerón, P., Conangla Ferrín, L., Kostov, B., Moragas Moreno, A., Mestres, J., Sellarès, J., Galindo, G., Morera, R., Basora, J., Trilla, A., Ramos-Casals, M., & On Behalf Of The CAMFiC Long Covid-Study Group. (2021). Long

covid-19: Proposed primary care clinical guidelines for diagnosis and disease management. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(8), 4350. <https://doi.org/10.3390/ijerph18084350>

6. de Psicólogos, C. G. de C. O. (s/f). *La atención de la COVID persistente en Atención Primaria debe ser integral y con perspectiva biopsicosocial-Guia clinica para la atencion de la COVID persistente*. Infocop.es. Recuperado el 7 de diciembre de 2022, de https://www.infocop.es/view_article.asp?id=19684
7. *Guía de manejo de cadáveres por covid-19 (sars-cov-2) en méxico*. (s/f). Gob.mx. Recuperado el 7 de diciembre de 2022, de https://coronavirus.gob.mx/wp-content/uploads/2020/04/Guia_Manejo_Cadaveres_COVID-19.pdf
8. Rodríguez Ledo, P. (2020). Bibliografía comentada sobre la covid-19: organización del sistema sanitario. *Medicina general y de familia*, 9(3), 168–170. <https://doi.org/10.24038/mgyf.2020.033>
9. Datta, S. D., Talwar, A., & Lee, J. T. (2020). A proposed framework and timeline of the spectrum of disease due to SARS-CoV-2 infection: Illness beyond acute infection and public health implications: Illness beyond acute infection and public health implications. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 324(22), 2251–2252. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.22717>

10. Wu, C.-T., Lidsky, P. V., Xiao, Y., Lee, I. T., Cheng, R., Nakayama, T., Jiang, S., Demeter, J., Bevacqua, R. J., Chang, C. A., Whitener, R. L., Stalder, A. K., Zhu, B., Chen, H., Goltsev, Y., Tzankov, A., Nayak, J. V., Nolan, G. P., Matter, M. S., ... Jackson, P. K. (2021). SARS-CoV-2 infects human pancreatic β cells and elicits β cell impairment. *Cell Metabolism*, 33(8), 1565-1576.e5. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2021.05.013>
11. (S/f). Gob.sv. Recuperado el 7 de diciembre de 2022, de [http://ins.salud.gob.sv/especialistas-italianos-imparten-foro-long-covid-para-salvadorenos/#:~:text=Especialistas%20de%20la%20Universidad%20de,Nacional%20de%20Salud%20\(INS\)](http://ins.salud.gob.sv/especialistas-italianos-imparten-foro-long-covid-para-salvadorenos/#:~:text=Especialistas%20de%20la%20Universidad%20de,Nacional%20de%20Salud%20(INS))
12. Roldán, L. R. (2022, mayo 28). *Un grupo de expertos denuncia la opacidad de Sanidad con un estudio sobre la “long covid”*. The Objective Media. <https://theobjective.com/sociedad/2022-05-28/long-covid-persistente-sanidad-estudio/>
13. Guía, C., Para, L. A., Atención, A. L., Persistente, C., & Justificación, I. (s/f). *Guía clínica para la atención al paciente long covid/covid persistente*. Semg.es. Recuperado el 7 de diciembre de 2022 https://www.semg.es/images/2021/Documentos/GUIA_CLINICA_COVID_Persistent_20210501_version_final.pdf
14. Saloner, B., Parish, K., Ward, J. A., DiLaura, G., & Dolovich, S. (2020). COVID-19 cases and deaths in federal and state prisons. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 324(6), 602–603. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.12528>

15. Julio, V. (s/f). *RECOMENDACIONES PARA ATENCIÓN AMBULATORIA DE PACIENTES COVID-19 RED DE SALUD UC-CHRISTUS*. Medicina.uc.cl. Recuperado el 7 de diciembre de 2022, de <https://medicina.uc.cl/wp-content/uploads/2020/07/Protocolo-atencion-ambulatoria-pacientes-covid.pdf>
16. Mancuso, P., Venturelli, F., Vicentini, M., Perilli, C., Larosa, E., Bisaccia, E., Bedeschi, E., Zerbini, A., & Rossi, P. G. (2020). Temporal profile and determinants of viral shedding and of viral clearance confirmation on nasopharyngeal swabs from SARS-CoV-2-positive subjects: a population-based prospective cohort study in Reggio Emilia, Italy. *BMJ Open*, 10(8), e040380. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-040380>
17. *Coronavirus*. (s/f-a). Medlineplus.gov. Recuperado el 7 de diciembre de 2022 <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/007767.htm>
18. ORCID. (2017). En *Encyclopedia of Library and Information Science, Fourth Edition* (pp. 3505–3509). CRC Press.
19. *¿Cuánto vive el Covid?* (2020, diciembre 4). Redacción Médica. <https://www.redaccionmedica.com/recursos-salud/faqs-covid19/cuanto-vive-el-covid>

20. Díaz-Castrillón, F. J., & Toro-Montoya, A. I. (2020). SARS-CoV-2/COVID-19: el virus, la enfermedad y la pandemia. *Medicina y Laboratorio*, 24(3), 183–205. <https://doi.org/10.36384/01232576.268>
21. Mancuso, P., Venturelli, F., Vicentini, M., Perilli, C., Larosa, E., Bisaccia, E., Bedeschi, E., Zerbini, A., & Rossi, P. G. (2020). Temporal profile and determinants of viral shedding and of viral clearance confirmation on nasopharyngeal swabs from SARS-CoV-2-positive subjects: a population-based prospective cohort study in Reggio Emilia, Italy. *BMJ Open*, 10(8), e040380. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-040380>
22. Celedón, Á. L. (2020). Crónica de la epidemia por covid-19: perplejidad, revelación y crisis. *Revista chilena de salud pública*, 24(1), 5. <https://doi.org/10.5354/0719-5281.2020.57578>
23. Secretaría de Salud. (2021). LINEA DEL TIEMPO COVID-19. Dirección General de Epidemiología/Dirección de Información Epidemiológica/Equipo de trabajo, con corte al día 22/02/202.
24. *Plataforma de información de Alemania sobre coronavirus.* (s/f). [Zusammengencorona.de](https://www.zusammengencorona.de). Recuperado el 7 de diciembre de 2022 <https://www.zusammengencorona.de/es/>
25. Stravalaci, M., Pagani, I., Paraboschi, E. M., Pedotti, M., Doni, A., Scavello, F., Mapelli, S. N., Sironi, M., Perucchini, C., Varani, L., Matkovic, M., Cavalli, A., Cesana, D., Gallina, P., Pedemonte, N., Capurro, V., Clementi, N., Mancini, N., Invernizzi, P.,

... Garlanda, C. (2022). Recognition and inhibition of SARS-CoV-2 by humoral innate immunity pattern recognition molecules. *Nature Immunology*, 23(2), 275–286
<https://doi.org/10.1038/s41590-021-01114-w>

26. Ruiz-Bravo, A., Jiménez-Valera, M. (2020). SARS-CoV-2 y pandemia de síndrome respiratorio agudo (COVID-19). *Ars Pharm.* 61(2), 63-79.
<http://dx.doi.org/10.30827/ars.v61i2.15177>

27. CDC. (2022, septiembre 29). *Similitudes y diferencias entre influenza y COVID-19*. Centers for Disease Control and Preventio. <https://espanol.cdc.gov/flu/symptoms/flu-vs-covid19.htm>

28. Guzmán, C. S. (2021, February 28). '*Línea de tiempo COVID-19*'; a un año del primer caso en México. NOTICIAS | Capital 21; XHCDM-TDT CAPITAL 21 | NOTICIAS.
<https://www.capital21.cdmx.gob.mx/noticias/?p=12574>

29. Informe integral de la COVID-19 en México. (2022, 12 de Enero). Dirección General de Epidemiología/Dirección General de Promoción de la Salud/Centro Operativo para la Atención de Contingencias. https://coronavirus.gob.mx/wp-content/uploads/2022/01/Informe-Integral_COVID-19_12ene22.pdf

30. Arenas, R. A. C., & Carranza, M. Á. H. (n.d.). Línea del tiempo COVID-19. *Argumentos (México)*, 15–16. Retrieved December 8, 2022, from <https://argumentos.xoc.uam.mx/index.php/argumentos/article/view/1249>

31. BBC News Mundo. (2020, 17 de agosto). Coronavirus: ¿por qué con algunas enfermedades desarrollamos inmunidad permanente y con otras no? (y la gran interrogante sobre la covid-19). *Bbc* <https://www.bbc.com/mundo/noticias-53723708>
32. Fernández-Ruiz, M., Sr. (2021). COVID-19 en receptores de trasplante renal: ¿qué hemos aprendido tras 18 meses de pandemia?: COVID-19 en trasplante renal. *Enfermería nefrológica*, 24(3), 219–231. <https://doi.org/10.37551/s2254-28842021020>
33. Monsiváis-Santoyo, T.,G., Gámez-Gómez, E. Impacto de la epidemia de COVID-19 sobre la actividad de donación y trasplante en el estado de San Luis Potosí. *Rev Mex Traspl.* 2021; 10 (1): 12-16. <https://dx.doi.org/10.35366/99846>
34. Pérez, A. (2021, May 6). *Long Covid: tratamiento con “perspectiva global” por los múltiples síntomas.* Redacción Médica. <https://www.redaccionmedica.com/secciones/medicina-familiar-y-comunitaria/long-covid-tratamiento-perspectiva-global-multiples-sintomas-8911>
35. Munir, M. A., Tandiabang, P. A., Setyawati, T., Basry, A., Cyio, A. D., & Rahman, N. (2021). Bioethical perspective of convalescent plasma therapy for COVID-19: A systematic review. *Transfusion Clinique et Biologique: Journal de La Societe Francaise de Transfusion Sanguine*, 28(3), 271–275. <https://doi.org/10.1016/j.tracli.2021.03.005>

36. Vargas-Lara, A. K., Schreiber-Vellnagel, V., Ochoa-Hein, E., & López-Ávila, A. (2020). SARS-CoV-2: una revisión bibliográfica de los temas más relevantes y evolución del conocimiento médico sobre la enfermedad. *Neumología y cirugía de torax*, 79(3), 185–196. <https://doi.org/10.35366/96655>
37. Verduzco, G.M., Rydberg, L., Nicholson, S.M., Mukherjee, D., (2021), In this for the Long Haul: Ethics, COVID-19, and Rehabilitation, ncbi, Physical medicine & rehabilitation (PM&R).
38. González, D., A., Kaufer, H., M., Aguilar, S., C., A. (2021). Bioética en la investigación de la pandemia de COVID-19: desafíos y estrategias. *Revista de investigación clínica*. 72(5), 265-70. DOI: <https://doi.10.24875/RIC.20000258>
39. De Los Ángeles, A., Ruíz, R., Fuente, A., & Compendio, D. C. (n.d.). *El derecho humano a la salud frente a la responsabilidad médico-legal: una visión comparada*. Corteidh.or.cr. Retrieved December 8, 2022. <https://www.corteidh.or.cr/tablas/r37807.pdf>
40. Gutiérrez, R.,L.,M. (2020). La bioética ante la pandemia de COVID-19. *Gaceta CONBIOETICA*, IX(36), 1-44.
41. Ríos R.,A.,A., Fuente, C.,A. (2017). El derecho humano a la salud frente a la responsabilidad médico-legal: una visión comparada. CNDH México. <https://www.corteidh.or.cr/tablas/r37807.pdf>

42. Gutiérrez, R.,L.,M. (2020). La bioética ante la pandemia de COVID-19. Gaceta. [https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/578729/Gaceta_36 -
La Bioetica ante la pandemia de COVID19.pdf](https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/578729/Gaceta_36_-_La_Bioetica_ante_la_pandemia_de_COVID19.pdf)
43. Guía de manejo de cadáveres por covid-19 (sars-cov-2) en México. (2020). Oficinas de la secretaría de salud del gobierno de México. https://coronavirus.gob.mx/wp-content/uploads/2020/04/Guia_Manejo_Cadaveres_COVID-19.pdf
44. León, C.,F.,J. (2009). BIOÉTICA RAZONADA Y RAZONABLE (1ra. ed.). Fundación Interamericana Ciencia y Vida. 1-179. https://www.bioeticaweb.com/wp-content/uploads/2017/09/FLC_2_BIOE_TICA_RAZONADA_Y_RAZONABLE.pdf
45. Bermeo de Rubio, M., Universidad Santiago de Cali, Pardo Herrera, I., Estrada González, C., Naranjo Rojas, A., Rubio Bermeo, O. D., González González, S., Quiroga Vásquez, C. P., Rodríguez, M. S., Cruz Mosquera, F. E., Muñoz Joven, L. A., Zambrano Bermeo, R. N., Lara Parra, Y. M., Muñoz Fernández, S. A., Lizarralde Gómez, G., Carrillo González, S., Mena Romaña, A. L., Martínez Cardona, M. del C., Moreno Reyes, S. P., ... Universidad Santiago de Cali. (2020). *De la ética a la bioética en las ciencias de la salud*. Editorial Universidad Santiago de Cali. <https://doi.org/10.35985/9789585147744>
46. Hall, R.,T. (2021). Pedagogía casuística de la bioética: una colección de casos (1ra. ed.). CONBIOÉTICA. Secretaría de Salud.

47. Bandrés, M.,F., Herreros, R.,B. (2015). HISTORIA ILUSTRADA DE LA BIOÉTICA.
https://www.institutoeticaclinica.org/files/Monografia-Historia-de-la-Bioetica_web.pdf
48. Sanz, P.T., (S.F.), CRISPH/Cas9 como herramienta natural de edición genética y su aplicación en el tratamiento inmunológico del cáncer, Universidad complutense de Madrid.
<http://147.96.70.122/Web/TFG/TFG/Poster/M%20TERESA%20SANZ%20PORTILLO.pdf>
49. Chávez-Jacobo, V. M. (2018). El sistema de edición genética CRISPR/Cas y su uso como antimicrobiano específico. *Tip revista especializada en ciencias químico-biológicas*, 21(2).
https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1405-888X2018000200200
50. La revolución biológica de la edición genética con tecnología CRISPR. Sternberg, S.,H. (Autor,s.f.). La revolución biológica de la edición genética con tecnología CRISPR. BBVA, Bancomer. <https://www.bbvaopenmind.com/articulos/la-revolucion-biologica-de-la-edicion-genetica-con-tecnologia-crispr/>
51. *Prácticas prohibidas: alteración genética*. (n.d.). Gob.ar. Retrieved December 8, 2022.
<https://salud.gob.ar/dels/entradas/practicas-prohibidas-alteracion-genetica>
52. Sexual dimorphism in COVID-19: potential clinical and public health implications. Beuschlein, F., Wolfrum, C., Perakakis, N., Poston, L., Andoniadou, C.,L.,

Siow, R., Gainetdinov, R.,R., Dotan, A., Shoenfeld, Y., Mingrone, G., Bornstein, S.,R. (2022). Sexual dimorphism in COVID-19: potential clinical and public health implications. *The Lancet*, 10(3), 221-230. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(21\)00346-6](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(21)00346-6)

53. López M.,C. (2020). Estructura del coronavirus sars-cov-2 y su relevancia para el desarrollo de diagnósticos, vacunas y tratamientos. Oficinas del Instituto Mexicano del Seguro Social.

<http://anmm.org.mx/descargas/Estructura-COVID-19-ANM.pdf>

54. Sternberg, S.H., "La revolución biológica de la edición genética con tecnología CRISPR", en *¿Hacia una nueva Ilustración? Una década trascendente*. Madrid, BBVA, 2018.

55. *Prácticas prohibidas: alteración genética*. (n.d.-b). Gob.ar. Retrieved December 8, 2022, from <https://salud.gob.ar/dels/entradas/practicas-prohibidas-alteracion-genetica#:~:text=El%20art%C3%ADculo%2057%2C%20mediante%20una,se%20transmita%20a%20la%20descendencia>.

56. Organización mundial de la salud (OMS), (2022, 20 de enero), Enfermedad por el coronavirus (COVID-19):vacunas, [centro de prensa]. [https://www.who.int/es/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-\(covid-19\)-vaccines](https://www.who.int/es/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-(covid-19)-vaccines)

57. García, M.,C. (2021, enero). Revisión bibliográfica-desarrollo y tipos de vacunas frente al SARS-CoV-2. NPunto. IV(34), 1-6. <https://www.npunto.es/content/src/pdf-articulo/60126633ec869art7.pdf>
58. Santucci, N., Villar, S.,R. (2021, 20 de abril). Valoración inmunológica de las vacunas COVID-19. IntraMed. <https://www.intramed.net/contenidover.asp?contenidoid=98021#:~:text=La%20prueba%20positiva%20de%20anticuerpos,indica%20una%20infecci%C3%B3n%20natural%20previa.&text=La%20prueba%20positiva%20para,o%20despu%C3%A9s%20de%20la%20vacunaci%C3%B3n.>
59. Garcia, S., Dehghani, P., Stanberry, L., Grines, C., Patel, R.,A.,G. (2022). COVID-19 e infarto de miocardio. <https://www.intramed.net/contenidover.asp?contenidoid=100813>
60. Organización Mundial de la Salud (OMS). (2021, 01 de marzo). Variantes víricas y sus efectos en las vacunas contra la covid-19. <https://www.who.int/es/news-room/feature-stories/detail/the-effects-of-virus-variants-on-covid-19-vaccines>
61. Organización Panamericana de la Salud. (2021). Alfabetización estadística y comunicación de riesgo para la vacunación contra la COVID-19: una revisión de alcance. OPS. Razón pública. <https://doi.org/10.26633/RPSP.2021.108>
62. Eficacia y efectividad de las vacunas de la COVID: revisión sistemática. (2021, 26 de Septiembre). Asociación Española de Pediatría. <https://vacunasaep.org/profesionales/noticias/covid-19-vacunas-eficacia-y-efectividad>

63. Información para entender cómo actúan las vacunas de ARNm contra el COVID-19. (2022, 4 de Enero). Centros para el control y prevención de enfermedades. <https://espanol.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/different-vaccines/how-they-work.html>
64. Fases de desarrollo de las vacunas. (s.f.). Oficinas del Instituto de Salud Pública. <https://www.ispch.gob.cl/anamed/farmacovigilancia/vacunas/fases-de-desarrollo-de-las-vacunas/>
65. Cueto, J.,C. (2021). Vacunas contra el coronavirus: cómo se modifican y qué tan fácil sería actualizarlas si el patógeno se vuelve resistente. BBC. Canal de noticias. <https://www.bbc.com/mundo/noticias-55840927>
66. Díaz-Quiñónez, A.,J. (2021). Vacunas contra la COVID-19 y aparición de variantes del SARS-CoV-2. Reflexionando sobre el caso de México. Gaceta Médica de México. 157(2), 125-126. <https://doi.org/10.24875/gmm.m21000499>
67. Mota-Sánchez, J. (2009). Vacunas de ADN: inducción de la respuesta inmunitaria. Salud Pública de México. 51, 5463-5469. s463-s469
68. Kuodi, P., Gorelik, Y., Zayyad, H., Wertheim, O., Beiruti W.,K., Abu J.,K., Dror, A.,A., Nazzal, S., Glikman, D., Edelstein, M. (2022). Association between vaccination status and reported incidence of post-acute COVID-19 symptoms in Israel: a cross-sectional

study of patients tested between March 2020 and November 2021. medRxiv, (C.C. Comunicación personal, Enero, 2022). <https://doi.org/10.1101/2022.01.05.22268800>

69. Las vacunas contra el COVID-19 en el marco de las obligaciones interamericanas de derechos humanos. (2021). Organización de los Estados Americanos y Comisión Interamericana de Derechos Humanos. <https://www.oas.org/es/cidh/decisiones/pdf/resolucion-1-21-es.pdf>
70. Organización Mundial de la Salud (OMS). (2021, 01 de Marzo). Variantes víricas y sus efectos en las vacunas contra la COVID-19. [Instituto de gobierno]. <https://www.who.int/es/news-room/feature-stories/detail/the-effects-of-virus-variants-on-covid-19-vaccines#:~:text=Se%20espera%20que%20las%20vacunas,contra%20diversos%20anticuerpos%20y%20c%C3%A9lulas.>
71. Gobierno de México, (2022, 15 de Febrero), Guía clínica para el tratamiento de la COVID-19 en México; consenso de personas expertas del sector salud. <https://coronavirus.gob.mx/wp-content/uploads/2022/02/2022.02.15-GuiaClinicaTxCOVID.pdf>
72. Millat-Martínez, P., Gharbharan, A., Alemany, A., Rokx, C., Geurtsvankessel, C., Papageorgiou, G., Van, G.,N., Jordans, C., Groeneveld, G., Swaneveld, F., Van der Schoot, E., Corbacho-Monné, M., Ouchi, D., Piccolo, F.,F., Malchair, P., Videla, S., García, G.,V., Ruiz-Comellas, A., Ramírez-Morros, A., Rodriguez, C., ... Rijnders J., A., B. (2022, 11 de mayo). Prospective individual patient data meta-analysis of two

randomized trials on convalescent plasma for COVID-19 outpatients. Nat Commun 13, 2583. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-29911-3>

73. Morales F.,J.,A., Cruz S.,A.X., Chávez, A.,J.,E., Mosqueda M.,E.,E., Deyanira Gutiérrez B.,D., Joaquín V.,H., Ramírez V.,I.,O., Perón M.,L.A., Zurisadai Raquel García O.,Z.,R, Vásquez M.,L.,M., Valadez G.,Y., Cortázar M.,L.,A., Vite V.,X., Ángel, A.,A.,H., García L.,M.,L., Bautista C.,P., Díaz R.,J.,B., Wong C.,R.,M. (2021, 23 de junio). Terapias farmacológicas para la COVID-19. Medigraphic, 19(3), 408-420. <https://doi.org/10.35366/101740>

74. Horby, P., Shen, L.,W., Emberson, J.,R., Mafham, M., Bell, J.,L., Linsell, L., Staplin, N., Brightling, C., Ustianowski, A., Elmahi, E., Prudon, B., Green, C., Felton, T., Chadwick, D., Rege, K., Fegan, C., Chappell, L.,C., Faust, S.,N., Jaki, T. ... The RECOVERY Collaborative Group. (2021). Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. The new england journal of medicine, 384(8), 693-704. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021436>

75. Silva, M., Espejo, A., Pereyra, M.,L., Lynch, M., Thompson, M., Taconelli, H., Bare, P., Pereson, M., J., Garbini, M., Crucci, P., Enriquez, D. (2021). Eficacia de Nitazoxanida en la reducción de la carga viral en pacientes con COVID-19. IntraMed, Informe público. <https://www.intramed.net/contenidover.asp?contenidoid=97733&pagina=2>

76. Griffin, G., Hewison, M., Hopkin, J., Kenny, R., Quinton, R., Rhodes, J., Subramanian, S., Thickett, D. (2020). Vitamin D and COVID-19: evidence and recommendations for supplementation. *The Royal Society*. 7(12), 1-17. <https://doi.org/10.1098/rsos.201912>
77. Reija A.,S. (2020). Abordaje de fisioterapia en pacientes que han padecido COVID-19: una revisión bibliográfica. [Tesis de grado, Universidade Da Coruña]. Repositorio Institucional UC. https://ruc.udc.es/dspace/bitstream/handle/2183/26972/ReijaAres_Sara_TFG_2020.pdf
78. Izcovich, A., Tortosa, F., Donato, M., González, M.,C., Torales, S. (2021). Plasma de convalecientes para el tratamiento de pacientes con COVID-19. Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud (CONETEC). Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias COVID N°11, 1-21. <https://colmedicosantafe2.org.ar/wp-content/uploads/2022/09/Informe-tmto-Plasma-Convalescientes.pdf>
79. Morales F.,J.,A., Cruz S.,A.,X., Chávez A.,J.,E., Mosqueda M.,E.,E., Gutiérrez B.,D., Joaquín V.,H., Ramírez V.,I.,O., Perón M.,L.,A., García O.,Z.,R., Vásquez M.,L.,M., Valadez G.,Y., Cortázar M.,L.,A., Vite V.,X., Ángel A.,A.,H., García L.,M.,L., Bautista C.,P., Díaz R.,J.,B., Wong C.,R.,M. (2021). Terapias farmacológicas para la COVID-19. *Acta Med Grupo Angeles*. 19(3), 408-420. <https://dx.doi.org/10.35366/101740>
80. Gutiérrez, E., Trujillo, H. Nefrología al día. SARS-CoV-2 (Covid-19) en el trasplante renal. Tratamiento. <https://www.nefrologiaaldia.org/421>

81. Larsen, J.R., Martin, M.R., Martin, J.D., Hicks, J.B., Kuhn, P., (2021), Modelado del inicio de los síntomas del COVID-19: efectos de la variante SARS-CoV 2, Journal.
82. Así es como se fatiga el cuerpo con la COVID persistente. Editorial. The New York Times
83. Brodin, P., Arditi, M., (2022). Severe acute hepatitis in children: investigate SARS-CoV-2 superantigens Recently, there have. The lancet. 7(7), 594-595.
[https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(22\)00166-2](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(22)00166-2)
84. Long covid: the symptoms and tips for recovery. (2022, 4 de agosto). Página informativa. <https://www.bhf.org.uk/information-support/heart-matters-magazine/news/coronavirus-and-your-health/long-covid>
85. Xydakis, M.,S., Albers, M.W., Holbrook, E.,H., Lyon, D.,M., Shih, R.,Y., Frasnelli, J.,A., Pagenstecher, A., Kupke, A., Enquist, L.,W., Perlman, S. (2021). Post-viral effects of COVID-19 in the olfactory system and their implications. The lancet neurology, 20, 753-761. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00182-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00182-4)
86. Sociedad Española de Médicos Generales y de la Familia (SEMG). (2020). Sintomatología COVID persistente. Infografía. https://www.semg.es/images/2020/Coronavirus/infografia_covid_sintoms_persistentes_1.pdf
87. COVID-19, obesidad y enfermedades crónicas en México

Buenrostro, N., Vejar, L.S., Barquera, S., Rivera, D.J.A., (2021), Covid-19, obesidad y enfermedades crónicas en México. CONACYT. (Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología). <https://conacyt.mx/covid-19-obesidad-y-enfermedades-cronicas-en-mexico/>

88. Quezada, S., (2020, 01 de agosto). Enfermedades crónicas y covid-19 [video]. YouTube. <https://www.youtube.com/watch?v=72IFVDpcBU8>

89. Camacho, S.,K., Ramirez, R.,D., Alonso, T.,L., La rosa, I.,D. (2021, 28 de febrero). Revisión bibliográfica sobre la COVID-19 sobre pacientes con cáncer de pulmón. Scielo, 43(1), (C. C. Comunicador, comunicación personal, 02,2021).

90. Mechanick, J.,I., Rosenson, R.,S., Pinney, S.,P., Mancini, D.,M.,M., Narula, J., Fuster, V. (2020, october 27th). Coronavirus and cardiometabolic syndrome. Journal of the american college of cardiology, 76(17), 2024-2035. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.07.069>

91. Kompaniyets, L., Goodman, A.,B., Belay, B., Freedman, D.,S., Sucusky, M.,S., Lange, S.,J., Gundlapalli, A.,V., Boehmer, T.,K., Blanck,H.,M. (2021, March 12th). Body Mass Index and Risk for COVID-19–Related Hospitalization, Intensive Care Unit Admission, Invasive Mechanical Ventilation, and Death — United States. Centers for Disease Control and Prevention, 70(10), 355-361. <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/pdfs/mm7010e4-H.pdf>

92. O’Keefe, E.,L., Torres-Acosta, N., O’Keefe, J.,H., Sturgess, J.,E., Lavie, C.,J., Kevin, A. (2021, 31 de enero). Estrés cardiotóxico en la era del COVID-19. Intramed. <https://www.intramed.net/contenidover.asp?contenidoid=97526#:~:text=El%20SnT%20es%20un%20trastorno,mioc%C3%A1rdica%2C%20causando%20disfunci%C3%B3n%20del%20VI.>
93. Petersen, L.E., Gobling, A., Adam, G., Aepfeldacher, M., Behrendt, C-A., Cavus, E., Chaing, B., Fischer, N., Gallinat, J., KÜHN, S., Gerloff, C., Koch-gromus, U., HÄRTER, M., Hanning, U., Huber, T., B., Kluge, S., Knobloch, J.K., Kuta, P., Schmidt-lauber, C., LÜTGEHETMANN, M. ... Blankenberg, S. (2021). Multi-organ assessment in mainly non-hospitalized individuals after SARS-CoV-2 infection: The Hamburg City Health Study COVID programme. European society of cardiology, 43(11), 1124-1137. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab914>
94. Galluccio C., Paccalín, C. (2021, 28 de abril). En Francia, los “pacientes” con covid largo enfrentan una difícil batalla para recuperarse. Opinión pública. <https://www.france24.com/es/programas/en-foco/20210428-francia-covid-largo-sindrome-recuperacion-sintomas>
95. Editorial Board. (2022, 20 de febrero). Tras la pandemia, el COVID-19 prolongado podría desencadenar una ola de problemas de salud. Opinión Pública. The Washington post. <https://www.washingtonpost.com/es/post-opinion/2022/02/20/long-covid-prolongado-consecuencias-salud/>

96. Beck, W.,J., & Arden Flow, A. (2022). The effects of contracting Covid-19 on cognitive failures at work:implications for task performance and turnover intentions. *Nature*, 12(8826), 1-7. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-13051-1>
97. COMEBAC Study Group. (2021, April 20th). Four-Month Clinical Status of a Cohort of Patients After Hospitalization for COVID-19. *Jama network*, 325(15), 1525-1534. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.3331>
98. Litton, Oberender, F., McGain, F., Salt, G., Eastwood, G., Taori, G., Thompson, H., White, H., Buscher, H., Seppelt, I., Khan, I., Young, J., Lavana, J., Cohen, J., Lugsdin, J., Garlick, J., Buttery, J., Botha, J., Santamaria, J. ... Albassam, W. (2021, February 1st).High Prevalence of Pulmonary Sequelae at 3 Months after Hospital Discharge in Mechanically Ventilated Survivors of COVID-19. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 203(3), 371-374. <https://doi.org/10.1164/rccm.202010-3823>
99. Sunjaya, A.,P., Allida, S.,M., Di T.,G.,L., and Jenkins, C. (2021, April 1st.). Asthma and risk of infection, hospitalization, ICU admission and mortality from COVID-19: Systematic review and meta-analysis. (C.C. 2021, April 1st.) 1-14. <https://doi.org/10.1080/02770903.2021.1888116>
100. Nalbandian, A., Sehgal, K., Gupta, A., Madhavan, M.,V., McGroder, C., Stevens, J.,S., Cook, J.,R.,C., Nordvig, A.,S., Shalev, D., Sehwat, T.,S., Neha Ahluwalia, N., Bikdeli, B., Dietz, D., Der-Nigoghossian, C., Liyanage-Don, N., Rosner, G.,F., Bernstein, E.,J., Mohan, S. ... Wan, E.,Y. (2021). Post-acute COVID-19 syndrome. *Nature Medicine*, 27, 601-615. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01283-z>

101. Shin J.,Y. (2021). Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments. Taylor and Francis group, 53(10), 737-754. <https://doi.org/10.1080/23744235.2021.1924397>
102. Dani, M., Dirksen, A., Taraborrelli, P., Torocastro M., Panagopoulos, D., Sutton, R.,E., Boon L.,P. (2021). Autonomic dysfunction in ‘long COVID’: rationale, physiology and management strategies. Royal College of Physicians, 21(1), 63-67.
103. Sylvestera, S.,V., Rusub, R., Chanb, B., Bellowsc, M., O’Keefec, C., Nicholson, S. (2022). Sex differences in sequelae from COVID-19 infection and in long COVID syndrome: a review. Taylor & Francis Group, 38(8), 1391-1399. <https://doi.org/10.1080/03007995.2022.2081454>
104. Cooper, S., Tobar, A., Konen, O. et al. (2022). Manifestación hepática prolongada de COVID-19 en niños. IntraMed, <https://www.intramed.net/contenidoover.asp?contenidoid=101408>
105. Wu, X., Liu, X., Zhou, Y., Yu, H., Li, R., Zhan, Q., Ni, F., Fang, S., Lu, Y., Ding, X., Liu, H., Ewing, R.,M., Jones, M.,G., Hu, Y., Nie, H., Wang, Y. (2021). 3-month, 6-month, 9-month, and 12-month respiratory outcomes in patients following COVID-19-related hospitalisation: a prospective study. The lancet, 9(7), 747-754. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00174-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00174-0)

106. Ballering, A.,V., Van Zon, S.,K.,R., Hartman, T.,C. (2022). Uno de cada ocho pacientes con COVID-19 desarrolla síntomas prolongados. IntraMed, <https://www.intramed.net/contenidoover.asp?contenidoid=101857#:~:text=Esto%20permi%C3%B3%20identificar%20los%20s%C3%ADntomas,o%20piernas%2C%20y%20general%20cansancio.>
107. Explaining the unexplained hepatitis in children (2022). The Lancet Infectious Diseases, 22(6), 743. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(22\)00296-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(22)00296-1)
108. Zea, F. (2022, 16 de mayo). Los expertos especulan que luego de la infección por SARS-CoV-2 se puede provocar la formación de un reservorio viral. PACOZEA. <https://www.pacozea.com/estudio-de-the-lancet-vincula-hepatitis-infantil-aguda-con-el-virus-del-covid-19/>
109. Xie, Y., Al-Aly, Z. (2022). Riesgo y carga de diabetes incidente en COVID prolongado. IntraMed. <https://www.intramed.net/contenidoover.asp?contenidoid=101082>
110. En Francia, los pacientes con 'Covid largo' enfrentan una difícil batalla para recuperarse. (2021, 28 de abril). France24. <https://www.france24.com/es/programas/enfoco/20210428-francia-covid-largo-sindrome-recuperacion-sintomas>
111. Bouza, E., Cantón M.,R., De Lucas R., P., García-Botella, A., García-Lledó, A., Gómez-Pavón, J., González D.C.,J., Hernández,S.,T., Martín-Delgado, M.C., Martín Sanchez, F.,J., Martínez-Sellés, M., Molero G.,J.,M., Guillén, S.,M.,

- RodríguezArtalejo, F.,J., Ruiz-Galiana, J., De Pablo Brühlmann, S., Etesam, J.,P., and Sebastián, S.,M. (2021). Síndrome post-COVID: Un documento de reflexión y opinion. Revista Española de Quimioterapia, 34(4): 269-279. [www.http://:doi:10.37201/req/023.2021](http://doi:10.37201/req/023.2021)
112. On the new Post covid-19 condition. (2021). archivos de bronco. Neumologia. 57, 735-736. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2021.04.001>
113. Brown, K., Yahyouche, A., Haroon, S., Camaradou, J., Turner, G. (2022, 22 de enero). Long COVID and selfmanagement. The lancet, 399(10322), 355. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02798-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02798-7)
114. Brito-Zerón, P., Conangla F.,L., Kostov, B., Moragas M.,A., Ramos-Casals,M., Sequeira A.,E., Almirall, A.,S. (2020). Manifestaciones persistentes de la covid-19, guía de práctica clínica. semFYC; CAMFIC. <https://www.semfyc.es/wp-content/uploads/2021/01/Covid19-persistente.pdf>
115. Vu, T., McGill, S.,C. (2021). An Overview of Post–COVID-19 Condition (Long COVID). Canadia journal of health technologies, 1(9), 1-31. <https://www.cadth.ca/sites/default/files/hs-eh/EH0096%20Long%20COVID%20v.7.0-Final.pdf>
116. Petersen, E.,L., Goßling, A., Adam, G., Aepfelbacher, M., Behrendt, C.-A., Cavus, E., Cheng, B., Fischer, N., Gallinat, J., Kühn, S. ... (2022, 14 de marzo). Multi-organ assessment in mainly non-hospitalized individuals after SARS-CoV-2 infection:

The Hamburg City Health Study COVID programme. ESC, 43(11), 1124-1137.

<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab914>

117. Covid long : orienter les personnes concernées, informer leurs professionnels de santé. (2021, 5 de marzo). Ministère de la Santé et de la Prévention. <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/maladies/maladies-infectieuses/coronavirus/etat-des-lieux-et-actualites/article/symptomes-prolonges-de-covid-19-orienter-et-informer#>
118. Sisó-Almirall, A., Brito-Zerón, P., Conangla F.,L., Kostov, B., Moragas M.,A., Mestres, J., Sellarès, J., Galindo, G., Morera, R., Basora, J., Trilla, A., Ramos-Casals, M., and on behalf of the CAMFiC long COVID-19 Study Group. Long Covid-19: Proposed Primary Care Clinical Guidelines for Diagnosis and Disease Management. (2021). International Journal of Environmental Research and Public Health, 18(4350), 3-20. <https://doi.org/10.3390/ijerph18084350>
119. Yelin, D., Moschopoulos, D.,C., Margalit, I., Gkrania-Klotsas, E., Landi, F., Jean-Paul Stahl, J.-P., Yahav, D. (2022). ESCMID rapid guidelines for assessment and management of long COVID. ELSEVIER, 28(7), 955-972. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2022.02.018>
120. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). (2021). Post-COVID Conditions: Overview for Healthcare Providers. Razón Pública. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/post-covid-conditions.html#:~:text=The%20term%20%E2%80%9Cpost%2DCOVID%20conditions,mild%20or%20asymptomatic%20acute%20infection.>

121. Chaplin, S. (2021). Summary of joint guideline on the management of long COVID. *Wiley Clinical Healthcare Hub*. 32(89), 33-35. <https://doi.org/10.1002/psb.1941>
122. Bouza, E., Cantón M.,R., De Lucas, R.,P., García-Botella, A., García-Lledó, A., Gómez-Pavón, J., González, d.C.,J., Hernández, S.,T., Martín-Delgado, M.,C., Martín, S.,F.,J., Martínez-Sellés, M., Molero, G.,J.,M., Moreno, G.,S., Rodríguez, A.,F.,J., Ruiz-Galiana, J., De Pablo, B.,S., Porta, E.,J., Santos, S.,M. (2021). Síndrome post-COVID: Un documento de reflexión y opinión. *Revista Española de Quimioterapia*. 34(4), 269-279. <https://doi:10.37201/req/023.2021>
123. Guia clínica para la atención al paciente Long Covid/ Covid Persistente, Documento de manejo rápido. (2021). Primera versión. Sociedad española de médicos generales y de la familia. https://www.sepcys.es/wp-content/uploads/2021/05/Guia-Clinica-long-COVID-manejo-rapido_compressed.pdf
124. Michelen, M., Manoharan, L., Elkheir, N., Cheng, V., Dagens, A., Hastie, C., O'Hara, M., Suett ,J., Dahmash, D., Bugaeva, P., Rigby, I., Munblit, D., Harriss, E., Burls, A., Foote, C., Scott, J., Carson, G., Olliaro, P., Sigfrid, L., Stavropoulou, C. (2021). Characterising long COVID: a living systematic review. *MJ Global Health*. 6(9), 1-57. <https://doi:10.1136/bmjgh-2021-005427>

125. Crook, H., Raza, S., Nowell, J., Young, M., Edison, P. (2021). Long covid—mechanisms, risk factors, and management. *BMJ*. 374(1648), 1-18. <https://doi.org/10.1136/bmj.n1648>
126. COVID-19: efectos a largo plazo. (2022). (C.C. MAYO CLINIC, comunicación personal, 11 de Agosto, 2022). <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/coronavirus/in-depth/coronavirus-long-term-effects/art-20490351>
127. Espinosa, R.,P., Martínez, A.,A., Ripoll, M.,M.P., Rodríguez, N.,M.A. (2022). COVID persistente: ¿es en realidad una encefalomiелitis miálgica? Revisión bibliográfica y consideraciones. *Medicina de Familia; SEMERGEN*. 48. 63-69. <https://doi.org/10.1016/j.semerg.2021.03.006>
128. Bilbao, F.,S., Guerrero, C.,S. (2021). Persistencia del virus SARS-CoV-2 como causa etiológica de la sintomatología de larga duración en pacientes con COVID-19 persistente. *Med Gen Fam*. 10(2), 85-90. <http://dx.doi.org/10.24038/mgyf.2021.027>
129. Carod-Artal, F.,J. Síndrome post-COVID-19: epidemiología, criterios diagnósticos y mecanismos patogénicos implicados. *Rev Neurol* 2021;72 (11):384-396. <https://doi:10.33588/rn.7211.2021230>
130. Llamosas Falcón, L.,F. (2020). SECUELAS A LARGO PLAZO DE COVID-19. *Revista Española de Salud Pública*. Volumen 94. <https://recyt.fecyt.es/index.php/RESP/article/view/88130>

131. Ungar, L., Tanner, L. (2022, 31 de enero). Omicron aumenta la preocupación por la larga duración de la COVID y sus causas. ABC news. <https://abcnews.go.com/Health/wireStory/omicron-amps-concerns-long-covid-82573942>
132. Variantes de SARS-CoV-2 y síntomas de COVID prolongado. (2022, 29 de marzo). IntraMed. <https://www.intramed.net/contenidover.asp?contenidoid=100727>
133. Ayoubkhani, D., Bosworth, M. (2022). Self-reported long COVID after infection with the Omicron variant in the UK: 6 May 2022. Office for National Statistics. <https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/healthandsocialcare/conditionsanddiseases/bulletins/selfreportedlongcovidafterinfectionwiththeomicronvariant/6may2022#:~:text=in%20the%20UK-.Self%2Dreported%20long%20COVID%20after%20infection%20with%20the%20Omicron%20variant,compatible%20with%20the%20Omicron%20BA.>
134. Miguel, R., J., A. (2020). La educación superior en tiempos de pandemia: una visión desde dentro del proceso formativo. Revista latinoamericana de estudios educativos, vol. 50, (núm. Esp.-), 13-40. <https://doi.org/10.48102/rlee.2020.50.ESPECIAL.95>
135. García, D., P., C. (2021). Educación en pandemia: los riesgos de las clases a distancia. Instituto Mexicano para la Competitividad A.C. (C. C. Comunicador, comunicación personal, 2021, 02 de Junio). <https://imco.org.mx/wp->

content/uploads/2021/06/20210602_Educacio%CC%81n-en-pandemia_Documento.pdf

136. Lobo, D.,E. (2020). La investigación en tiempos de la pandemia del COVID-19. Revista científica de la escuela universitaria de las ciencias de la salud. 7(1), 3-4. DOI: <https://doi.10.5377/rceucs.v7i1.10921>
137. Silva-Ayarza, I., Bachelet, V.,C., (2021, 26 de mayo). What we know and don't know on SARS-CoV-2 and COVID-19. Medwave, Revista Biomédica Revisada Por Pares. 21(04), 1-13. <http://doi.org/10.5867/medwave.2021.04.8198>
138. Gracia, G.,C. (2020, septiembre). Revisión bibliográfica-salud digital y COVID-19. NPunto. III(30), 1-4. <https://www.npunto.es/content/src/pdf-articulo/5f69a930e86dcArt7.pdf>
139. Bottasso, O. (2022, 27 de marzo). Los Eureka de Van Rood. IntraMed. <https://www.intramed.net/contenidover.asp?contenido=100691#:~:text=La%20historia%20de%20las%20ciencias.espacio%20en%20la%20praxis%20profesional>
140. CECyTEC. (s.f.). Reglamento para la evaluación y certificación de los aprendizajes y competencias del colegio de estudios científicos y tecnológicos en el estado de Coahuila, en su modalidad de educación media superior a distancia (EMSaD). Gobierno de Coahuila. http://www.coahuilatr transparente.gob.mx/reglamentos/documentos_reglamentos/8.-%20REGLAMENTO%20PARA%20LA%20EVALUACION%20Y%20CERTIFI

141. López, G.,J.,C. (2007,2009). ALGORITMOS Y PROGRAMACIÓN (GUÍA PARA DOCENTES). 2da. edición. Fundación Gabriel Piedrahita Uribe. <http://www.eduteka.org/GuiaAlgoritmos.php>
142. Hernández, G.,L.,E., Natarén, N.,C.,F., Rejón, O.,J.,d.C., Hernández, L.,G.,K., Pérez, d.M.,M., Alfaro, M.,O., Bautista, T.,G., Campos, C.,E.,M., Escobar, C.,D., Margarita, D.,R., García, C.,N., Molina, H.,M., Díaz, L.,H.,O., Ruíz, V.,V.,M., Sánchez, G.,J.,M., Terán, O.,L.,A. (2022). Revista anales de medicina universitaria. Centro de Investigación de Plantas Medicinales Chiapanecas de la Universidad Autónoma de Chiapas. 1(1), 1-74. <http://www.revistas.unach.mx/index.php/revanales/issue/view/3/3>
143. Rodríguez, M.,M., (2021, 07 de octubre). ¿Cómo terminó la pandemia de la gripe española y qué lecciones podemos aprender de hace un siglo?. Noticias. <https://es.euronews.com/2020/06/02/como-termino-la-pandemia-de-la-gripe-espanola-y-que-lecciones-podemos-aprender-de-hace-un>
144. Sacristán, E. (2021, 18 de enero). Hasta ahora se está repitiendo el patrón de la gripe española. Razón pública. (s.f.). <https://www.agenciasinc.es/Entrevistas/Hasta-ahora-se-esta-repitiendo-el-patron-de-la-gripe-espanola>

145. Duarte, F. (2020, 02 de mayo). Cómo cambió el mundo hace cien años con la gripe española, la peor pandemia del siglo XX. Programa de noticias. <https://www.bbc.com/mundo/noticias-52473180>
146. CDC. (2015). History/plague. Nota informativa. Página de centro de control de enfermedades. <http://medbox.iiab.me/modules/en-cdc/www.cdc.gov/plague/history/index.html>
147. Francis F.,S. (2003). La muerte púrpura, la gran gripe de 1918 (vol 8(3)). Revista de la organización panamericana de la salud.
148. Ponon fin a un misterio de 675 años: la peste negra surgió en Asia central, revela un estudio. Editorial. La jornada. (2022, 16 de Junio). AFP autor.
149. Vargas, L.,A.,K., Schreider, V.,V., Ochoa, H.,E., Lopez, A.,A. (2020). SARS-CoV-2: una revisión bibliográfica de los temas más relevantes y evolución del conocimiento medico sobre la enfermedad. Neumología y cirugía de Tórax, 79(3), 185-196. doi: 10.35366/96655.
150. Bottasso, O. (2021, 18 de enero). La problemática del conocimiento científico en tiempos de pandemia. intraMed. <https://www.intramed.net/contenidover.asp?contenido=97463>
151. Reconstrucción del virus de la influenza pandémica de 1918. (2019). (s.f.). Agencia de gobierno. Centros para el control y prevención de enfermedades (CDC).

<https://espanol.cdc.gov/flu/about/qa/1918flupandemic.htm#:~:text=Investigadores%20de%20los%20CDC%20y.personas%20en%20todo%20el%20mundo.>

152. Patrono, V.,L., Vrancken, B., Budt, M., Düx, A., Lequime, S., Boral, S., M. Thomas P. Gilbert, T.,P., Gogarten, J.,F., Hoffmann, L., Horst, D., Kevin Merkel, K., Morens, D., Prepoint, B., Schlotterbeck, J., Schuenemann, V.,J., Suchard, M.,A., Taubenberger, J.,K., Tenkhoff, L., Urban, C., Widulin, N., Calvignac-Spencer, S. (2022). Archival influenza virus genomes from Europe reveal genomic variability during the 1918 pandemic. *Nature communications*. 13(2314), 1-9. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-29614-9>
153. López, P.,F. (1963). Conceptos y clasificación de los virus respiratorios. *Salud Pública de México*. 5(6), 945-951.
- Merino, A. (2020, 18 de Marzo). Las grandes epidemias de la historia. *El Orden Mundial*. <https://elordenmundial.com/mapas-y-graficos/grandes-epidemias-de-la-historia/>
154. LePan, N. (2020, 20 de Marzo). Una historia visual de las pandemias. *World Economic Forum*. <https://es.weforum.org/agenda/2020/03/una-historia-visual-de-las-pandemias/>
155. Costa, A., González, G.,G., Garavelli, C.,A., Pérez, V., Zambonini, S. (2022, Julio). *Epidemia Global. Revista Isalud*. 17(83), 1-90. <https://isalud.edu.ar/institucional/publicaciones/revista-isalud>

156. Hernando, A.,L. (2012). Historia de la Nefrología en España. Sociedad Española de Nefrología; Pulso edición.
https://static.elsevier.es/assets_org_prod/webs/46/pdf/Libro_historia_SEN_web.pdf
157. Lozada, R.,I., Nuñez, P.,C. (2020). COVID-19: respuesta inmune y perspectivas terapéuticas. Scielo, 37(2), 1-8. <https://doi.org/10.17843/rpmesp.2020.372.5490>
158. Stravalaci, M., Pagani, I., Paraboschi, E.,M., Pedotti, M., Doni, A., Scavello, F., Mapelli, S.,N., Sironi, M., Perucchini, C., Varani, L., Matkovic, M., Cavalli, A., Cesana, D., Gallina, P., Pedemonte, N., Capurro, V., Clementi, N., Mancini, N., Invernizzi, P., Bayarri-Olmos, R., Garlanda, C... (2022). Recognition and inhibition of SARS-CoV-2 by humoral innate immunity pattern recognition molecules. nature immunology, 23(), 275-286. <https://doi.org/10.1038/s41590-021-01114-w>.
159. Esto pasa cuando un virus entra al cuerpo humano. (2020, 28 de Septiembre). FIFARMA. <https://fifarma.org/es/esto-pasa-cuando-un-virus-entra-en-el-cuerpo-humano/#:~:text=Para%20entender%20c%C3%B3mo%20funciona%20un,incluso%20llevarla%20a%20la%20muerte>.
160. Francisco Díez, F., Alcamí, J. Resumen divulgativo de José A. Plaza y Pampa Molina. Infografías de Francisco Díez. (2020,8 de Mayo). LA RESPUESTA INMUNITARIA FRENTE AL CORONAVIRUS SARS-COV-2. Informe del grupo de analisis científico de coronavirus del ISCIII (GACC-ISCIII). <https://www.conprueba.es/sites/default/files/noticias/2020->

161. Suazo, P.,A., Garrido, I., González, P.,A., Retamal-Díaz, A.,R., Suazo, P.,A., Kalergis, A.,M. (2015). Evasión de la respuesta inmune por virus herpes simplex. Rev Chilena Infectol. 32(1), 58-70. <http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182015000200009>
162. Elsevier Connect. (2019). Inmunidad contra los virus y sus mecanismos de evasión. Buscador científico. <https://www.elsevier.com/es-es/connect/medicina/inmunidad-contra-los-virus-y-sus-mecanismos-de-evasion>
163. Gómez, L.,A.,M., Sanza, B.,J.,M., Oliva, M.,R. (2021). Papel del sistema inmune en la infección por el SARS-CoV-2: inmunopatología de la COVID-19. Medicine. 13(33), 1917-31. <https://10.1016/j.med.2021.05.005>
164. Pradeu, T. (2019). PHILOSOPHY OF IMMUNOLOGY. Cambridge University Press. <https://10.1017/9781108616706>
165. García-Salido A. (2020). Revisión narrativa sobre la respuesta inmunitaria frente a coronavirus: descripción general, aplicabilidad para SARS-COV-2 e implicaciones terapéuticas. An Pediatr (Barc). <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2020.04.016>
166. Resino, G.,S., Martínez, G.,I. (2021, 07 de Enero). Tormenta de citoquinas: el lado oscuro de la inflamación en la covid-19. THE CONVERSATION.

<https://theconversation.com/tormenta-de-citoquinas-el-lado-oscuro-de-la-inflamacion-en-la-covid-19-152831>

167. Nesse, R.,M.,and Schulkin, J. (2019). An evolutionary medicine perspective on pain and its disorders. The Royal Society, 374(1785). 1-7.
<https://doi.org/10.1098/rstb.2019.0288>
168. Gracia, G.,C. (2020, 30 de julio). Revisión bibliográfica, salud digital y COVID-19. NPunto, 3(30), 117-120. <https://www.npunto.es/content/src/pdf-articulo/5f69a930e86dcArt7.pdf>
169. La atención de la COVID persistente en Atención Primaria debe ser integral y con perspectiva biopsicosocial-Guía clínica para la atención de la COVID persistente. (2022). INFOCOP. https://www.infocop.es/view_article.asp?id=19684
170. Sociedad Española de Médicos Generales y de la familia (SEMG), LONGCOVIDACTS. (2020). Kit de atención básica al paciente con la enfermedad COVID-19 persistente. Infografías.
https://www.semg.es/images/2020/Noticias/kit_at_covid_persistente_opt.pdf
171. BC Centre for Disease Control, BC Ministry of health. (2021). Approach to assessment and management of long-term COVID-19 symptoms in primary care. BCCDC. http://www.bccdc.ca/Health-Professionals-Site/Documents/Long-term_COVID-19_symptoms_primary_care.pdf

172. García, E., Salerno, M., Estensoro, E., Testa, C., Giordano, S., González, V., D'Agostino, A.,M.,E., Motylski, J., Das, N.,A., Foster, A., Foster, C., Reina., R., Cámara, L., Milione, H., Zylberman, M., Salomón, S., Mirofsky, M., Valdez, P., Clingo, M.... Pinsker, A. (2022). ATENCIÓN INTEGRAL A PACIENTES CON CONDICIONES POST-COVID-19. Ministerio de Salud, Gobierno de la Provincia de Buenos Aires.
173. Asociación Mexicana de Neuroética. Conceptos de muerte encefálica. (2022). Boletín Informativo. 5(1), 1-16. https://neuroeticamexico.org/3d-flip-book/boletin-5-anne/?utm_medium=email&utm_source=getresponse&utm_content=Newsletter%20CONBIO%C3%89TICA%2C%20Bolet%C3%ADn%20Informativo%20-%2018%20de%20febrero%2C%202022%20%28A%C3%B1o%202021%20N%C3%BAmero%207%20.%20Semana%207%29&utm_campaign=
174. Anticiparse a las crisis, prepararse y responder. (2021). Organización internacional del trabajo. https://www.ilo.org/wcmsp5/groups/public/---ed_dialogue/---lab_admin/documents/publication/wcms_780970.pdf
175. Harari, Y.,N. (2014). From Animals into Gods: A Brief History of Humankind (Editor digital: Titivillus). Weebly. (edición conmemorativa aniversario 2). <https://pmadsena.weebly.com/uploads/1/2/7/1/12712314/de-animales-a-dioses.pdf>
176. CENTER FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. CORONAVIRUS. CDC, ENERO, 2020. <https://www.cdc.gov/coronavirus/index.html>

177. Cruz, M.,E., Borja, T.,B., Hernández, R.,M.,E., et al. Síndrome Agudo Respiratorio Severo (SARS). Med Crit. 2003;17(2):56-79
<https://www.medigraphic.com/pdfs/medcri/ti-2003/ti032d.pdf>
178. Zhong, N.,S., Zheng, B.,J., Li, Y.,M., Poon, L.,L.,M., Xie, Z.,H., Chan, K.,H., Li, P.,H., Tan, S.,Y., Chang, Q., Xie, J.,P., Liu, X.,Q., Xu, J., Li, D.,X., Yuen, K.,Y., Peiris, J.,S.,M., Guan, Y. (2003, October 25th). Epidemiology and cause of severe acute respiratory syndrome (SARS) in Guangdong, People's Republic of China, in February, 2003. THE LANCET, vol 362, 1353–58. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01585-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01585-9)
179. Angela Bosch Farmacéutica. (2004, Enero). SARS, Una neumonía atípica de etiología desconocida. ELSEVIER, vol 23 núm 1 , 60-64. <https://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-pdf-13057215>
180. Memish, Z. (2016). MERS. International Journal of Infectious Diseases, 53(23), 4-163. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2016.11.061>
181. Organización Mundial de la Salud. (2022, 5 de Agosto). Coronavirus causante del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV). Organización Mundial de la Salud (OMS). [https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/middle-east-respiratory-syndrome-coronavirus-\(mers-cov\)](https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/middle-east-respiratory-syndrome-coronavirus-(mers-cov))

182. Buitrago-Sierra, R., Guzmán, A., Santa-Marín, J., F. (2021). Caracterización morfológica del SARS-CoV-2 mediante microscopía electrónica. *Tecnológicas*, 24(50), 257-265. Epub March 01. 2021. <https://doi.org/10.22430/22565337.1675>
183. Barreto, N.,A., de Sousa S.,C.,V., Melo, d. S.,L., Barros F.,M.,R., Batalha, K.,F. (2021). Perfil epidemiológico da pandemia de COVID-19 e características do agente etiológico: Revisão, *pubvet*, v.15, no. 06 p.181, a.845, p.1-11. <https://doi.org/10.31533/pubvet.v15n03a845.1-11>
184. Center for Disease Control and Prevention. Coronavirus. CDC, enero de 2020. <https://www.cdc.gov/coronavirus/index.html>
185. Sifuentes-Rodríguez, E., Palacios-Reyes, D. (2020). COVID-19: The outbreak caused by a new coronavirus. *Boletín médico del Hospital Infantil de México*, 77(2), 47-53. Epub 25 de septiembre de 2020. <https://doi.org/10.24875/bmhim.20000039>
186. Shereen, M.,A., Khan, S., Kazmi, A., Bashir, N., Siddique,R. COVID-19 infection: Emergence, transmission, and characteristics of human coronaviruses, *Journal of Advanced Research*, Volume 24, 2020, Pages 91-98, ISSN 2090-1232, <https://doi.org/10.1016/j.jare.2020.03.005>.
187. Umakanthan, S., Sahu, P., Ranade, A.,V., Bukelo, M.,M., Rao, J.,S., Abrahao-Machado, L.,F., Dahal, S., Kumar, H., Kv., D. Origin, transmission, diagnosis and management of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Postgrad Med J*. 2020

Dec;96(1142):753-758. doi: 10.1136/postgradmedj-2020-138234. Epub 2020 Jun 20.
PMID: 32563999.

188. Van der Hoek, L., Pyrc, K., Jebbink, M.,F., Vermeulen-Oost, W., Berkhout, R.,J., Wolthers, K.,C., Wertheim-van, D.,P.,M., Kaandorp, J., Spaargaren, J., Berkhout, B. Identification of a new human coronavirus. *Nat Med.* 2004 Apr;10(4):368-73. <https://doi.org/10.1038/nm1024>. Epub 2004 Mar 21. PMID: 15034574; PMCID: PMC7095789.

189. Fehr, A.,R., Perlman, S. (2015). Coronaviruses: An Overview of Their Replication and Pathogenesis. In: Maier, H., Bickerton, E., Britton, P. (eds) *Coronaviruses. Methods in Molecular Biology*, vol 1282. Humana Press, New York, NY. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-2438-7_1

190. Nal B, Chan C, Kien F, Siu L, Tse J, Chu K, Kam J, Staropoli I, Crescenzo-Chaigne B, Escriou N, van der Werf S, Yuen KY, Altmeyer R. Differential maturation and subcellular localization of severe acute respiratory syndrome coronavirus surface proteins S, M and E. *J Gen Virol.* 2005 May;86(Pt 5):1423-1434. <https://doi.org/10.1099/vir.0.80671-0>. PMID: 15831954.

191. Arandia-Guzmán, J., Antezana-Llaveta, G. (2020). SARS-CoV-2: estructura, replicación y mecanismos fisiopatológicos relacionados con COVID-19. *Gaceta Médica Boliviana*, 43(2), 170-178. Recuperado en 12 de noviembre de 2022, de http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1012-29662020000200009&lng=es&tlng=es.

192. Chen, Y , Liu, Q , Guo, D. Coronavirus emergentes: estructura del genoma, replicación y patogénesis . JMed Virol . 2020 ; 92 : 418 - 423 .
<https://doi.org/10.1002/jmv.25681>
193. Francisco Javier Díaz-Castrillón, Ana Isabel Toro-Montoya. (Abril, 2020). SARS-CoV-2/COVID-19: el virus, la enfermedad y la pandemia. Editora Médica Colombiana S.A., vol. 24 núm 3, 183-205. <https://doi.org/10.36384/01232576.268>
194. Ortiz, S.,J., Chacón, B.,D., Serra, H., E., Ochoa, T., I., Serra, P.,L., Parra H., C. (2020). Aproximación a la patogenia de la COVID-19 según interacción virus-huésped..
Correo Científico Médico,
24(3). <http://revcocmed.sld.cu/index.php/cocmed/article/view/3734/1559>
195. Romo, D.,K.,J., Saucedo, R.,E.,G., Hinojosa, M.,S., Mercado, R.,J.,Y., Uc, R.,J.,E., Ochoa, G.,E. et al. Manifestaciones clínicas de la COVID-19. Rev Latin Infect Pediatr. 2020; 33 (s1): s10-s32. <https://dx.doi.org/10.35366/96668>
196. Madrigal-Rojas, J.,P., Quesada-Loría, M., García-Sánchez, M. et al. SARS CoV-2, manifestaciones clínicas y consideraciones en el abordaje diagnóstico de COVID- 19. Rev Med Cos Cen. 2020;86(629):13-21.
197. Gil, R., Bitar, P., Deza, C., Dreyse, J., Florenzano, M., Ibarra, C., Jorquera, J., Melo, J., Olivi, H., Parada, M.,T., Rodríguez, J.,C., Undurraga, A. Cuadro clínico del

COVID-19, Revista Médica Clínica Las Condes, Volume 32, Issue 1, 2021, Pages 20-29,ISSN 0716-8640, <https://doi.org/10.1016/j.rmclc.2020.11.004>.

198. Alcántara, P., Aldecoa, S., Canals, M., Carbajo, L., Fernández, A., Remedios Martín, R., Martínez, M., Párraga, I., Pérez, A., Redondo, J., Rotaeche, R., Sempere, M., Tranche, S. (2021). ABORDAJE DEL PACIENTE CON COVID-19 EN ATENCIÓN PRIMARIA. 01 de febrero del 2021, de sociedad española de medicina de familia y comunitaria <https://www.semfyec.es/wp-content/uploads/2021/02/Covid19-abordaje-01-02-2021.pdf>
199. Clemente-Herrera, A., Sánchez-De la Torre, E.,J., Enríquez-Contreras, J.,M. Manifestaciones cardiológicas en pacientes con COVID-19. Med Int Méx. 2020 mayo-junio;36(3):357-364. <https://doi.org/10.24245/mim.v36i3.4229>
200. Grijalva-Otero, I. (2020). Papel del neurotropismo y neuroinvasión de SARS-CoV-2 en la gravedad de los pacientes con COVID-19., gaceta médica de México, 156: 339-343. <https://10.24875/GMM.20000307>
201. Mariños, S.,E., Espino, A.,P., Rodriguez, L., Barreto, A.,E. (2021). Manifestaciones neurológicas asociadas a COVID-19 en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins, Perú. Revista De Neuro-Psiquiatria, 83(4), 243-256. <https://doi.org/10.20453/rnp.v83i4.3890>

202. Monroy-Gómez, J., Torres-Fernández, O. (2020). Efectos de los coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV) y del síndrome respiratorio del Medio Oriente (MERS-CoV) en el sistema nervioso. ¿Qué esperar del SARS-CoV-2?. *Biomédica*, 40(Supl. 2), 173–179. <https://doi.org/10.7705/biomedica.5682>
203. Besalduch, J. (2020). Alteraciones hematológicas y COVID-19 . *Reial Acadèmia de Medicina de les Illes Balears*, 35 (4), 69-73. <https://doi.10.3306/MEDICINABALEAR.35.04.69>
204. Ackermann, M., Verleden, S.,E., Kuehnel, M., Haverich, A., Welte, T., Laenger, F., Vanstapel, A., Werlein, C., Stark, H., Tzankov, A., Li, W.,W., Mentzer, S.,J., Jonigk, D. (2020, May 21st). Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *The new england journal of medicine*. *Engl J Med* 2020;383:120-8. <https://doi.10.1056/NEJMoa2015432>
205. Yamall, O.,J.,D., Marrero, L., Lessa, H.,B. (2021). Exceso de muertes por causas respiratorias en ocho metrópolis brasileñas durante los seis primeros meses de la pandemia de COVID-19. *ARTIGO, Cad. Saúde Pública* 37 (5). <https://doi.org/10.1590/0102-311X00328720>
206. Jaldín, J.,P., Peña, M., Téllez, F. (2021). Terapia Respiratoria para pacientes COVID-19 con enfermedad activa: Terapia respiratoria para pacientes COVID-19. *Gaceta Médica Boliviana*, 44(1), .64–68. <https://doi.org/10.47993/gmb.v44i1.19>

207. Sebastián, D.,J.,J. (julio 2020). COVID-19 y aparato digestivo. Elsevier, vol.155 (2), 68-69. <https://doi.10.1016/j.medcli.2020.03.006>
208. Xiao, F., Tang, M., Zheng, X., Liu, Y., Li, X., Shan, H. (2020). Evidence for Gastrointestinal Infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology*, 158(6), 1831–1833. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.02.055>
209. Holshue, M.,L., DeBolt, C., Lindquist, S., Lofy, K.,H., Wiesman, J., Bruce, H., Spitters, C., Ericson, K., Wilkerson, S., Tural, A., Diaz, G., Cohn, A. et al. (Enero 2020). First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States. *The New England journal of medicine*, 382, 929-936. <https://doi.10.1056/NEJMoa2001191>
210. D'Andréa G.,J.,M., Brech, G.,C., Quintana, M., de Seixas S.,A.,L., Castilho, A.,A. Impacts of covid-19 on the immune, neuromuscular, and musculoskeletal systems and rehabilitation. special article. *Rev Bras Med Esporte* 26 (4). Jul-Aug 2020 <https://doi.org/10.1590/1517-869220202604ESP002>
211. Poulsen J. B. (2012). Impaired physical function, loss of muscle mass and assessment of biomechanical properties in critical ill patients. *Danish medical journal*, 59(11), B4544.
212. Ramírez R.,C. (2012). Una visión desde la biología molecular a una deficiencia comúnmente encontrada en la práctica del fisioterapeuta: la atrofia muscular. *Revista de la Universidad Industrial de Santander. Salud*, 44(3), 31-39.

http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0121-08072012000300005&lng=en&tlng=es.

213. Disser, N.,P., De Micheli, A.,J., Schonk, M.,M., Konnaris, M.,A., Piacentini, A.,N., Edon, D.,L., Toresdahl, B.,G., Rodeo, S.,A., Casey, E.,K., Mendias, C.,L. (2020). Musculoskeletal Consequences of COVID-19. The Journal of bone and joint surgery. American volume, 102(14), 1197–1204. <https://doi.org/10.2106/JBJS.20.00847>
214. Ciaffi, J., Meliconi, R., Ruscitti, P. et al. Rheumatic manifestations of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. BMC Rheumatol 4, 65 (2020). <https://doi.org/10.1186/s41927-020-00165-0>
215. Tascón-Hernández, J.,D., Orozco-Muñoz, J.,S., Serrato-Yunda, D., Sánchez-Duque, J.,A. (2021). Manifestaciones musculares y articulares en la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19). Revista Clínica de Medicina de Familia, 14(2), 120-121. Epub 26 de julio de 2021. Recuperado en 12 de noviembre de 2022, de http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1699-695X2021000200019&lng=es&tlng=es
216. Guerra, A.,M., Cárdenas, D.,T., Ramos, L., M., Pérez, S.,R.,I.,G., Vigoa, A., L. (2020). Manifestaciones oftalmológicas de la COVID-19. Revista Cubana de Oftalmología, 33(2), e.943. Epub 01 de junio de 2020. Recuperado en 12 de noviembre de 2022, de http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21762020000200012&lng=es&tlng=es.

217. Peng, Y., Zhou, Y.,H. (2020). Is novel coronavirus disease (COVID-19) transmitted through conjunctiva?. *Journal of medical virology*, 92(9), 1408–1409. <https://doi.org/10.1002/jmv.25753>
218. Colavita, F., Lapa, D., Carletti, F., Lalle, E., Bordi, L., Marsella, P., Nicastri, E., Bevilacqua, N., Giancola, M. L., Corpolongo, A., Ippolito, G., Capobianchi, M. R., & Castilletti, C. (2020). SARS-CoV-2 Isolation From Ocular Secretions of a Patient With COVID-19 in Italy With Prolonged Viral RNA Detection. *Annals of internal medicine*, 173(3), 242–243. <https://doi.org/10.7326/M20-1176>
219. Zaccaria, S.,S., Trovato, B.,E. Conjunctivitis can be the only presenting sign and symptom of COVID-19, *IDCases*, Volume 20, 2020, e00774, ISSN 2214-2509, <https://doi.org/10.1016/j.idcr.2020.e00774>.
220. Kaye, R., Chang, C.,W.,D., Kazahaya, K., Brereton, J., Denny, J.,C. COVID-19 Anosmia Reporting Tool: Initial Findings. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*. 2020;163(1):132-134. <https://doi:10.1177/0194599820922992>
221. Lechien, J.,R., Chiesa-Estomba, C.,M., De Siati, D.,R., Horoi, M., Le Bon, S.,D., Rodriguez, A., Dequanter, D., Blecic, S., El Afia, F., Distinguin, L., Chekkoury-Idrissi, Y., Hans, S., Delgado, I.,L., Calvo-Henriquez, C., Lavigne, P., Falanga, C., Barillari, M.,R., Cammaroto, G., Khalife, M., Leich, P., ... Saussez, S. (2020). Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *European archives of*

oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery, 277(8), 2251–2261.
<https://doi.org/10.1007/s00405-020-05965-1>

222. Giacomelli, A., Pezzati, L., Conti, F., Bernacchia, D., Siano, M., Oreni, L., Rusconi, S., Gervasoni, C., Ridolfo, A. L., Rizzardini, G., Antinori, S., & Galli, M. (2020). Self-reported Olfactory and Taste Disorders in Patients With Severe Acute Respiratory Coronavirus 2 Infection: A Cross-sectional Study. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 71(15), 889–890. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa330>
223. Sanza, J.,M., Gómez, L., Martín, R.,O. (2021). Papel del sistema inmune en la infección por el SARS-CoV-2: inmunopatología de la COVID-19 [Role of the immune system in SARS-CoV-2 infection: immunopathology of COVID-19]. *Medicine*, 13(33), 1917–1931. <https://doi.org/10.1016/j.med.2021.05.005>
224. Lozada-Requena, I., Núñez, P.,C. COVID-19: respuesta inmune y perspectivas terapéuticas. *Rev Peru Med Exp Salud Pública* 37 (2) Apr-Jun 2020
<https://doi.org/10.17843/rpmesp.2020.372.5490>
225. Carrascosa, J.,M., Morillas, V., Bielsa, I., Munera-Campos, M. Manifestaciones cutáneas en el contexto de la infección por SARS-CoV-2 (COVID-19), *Actas Dermo-Sifiliográficas*, Volume 111, Issue 9, 2020, Pages 734-742, ISSN 0001-7310,
<https://doi.org/10.1016/j.ad.2020.08.002>.

226. Identificadas las principales manifestaciones en la piel de la COVID-19. (2020). *Br J Dermatol*, 183: e17-e17. <https://doi.org/10.1111/bjd.19223>
227. Benito-Serradilla, M.,A. (2021). Lesiones cutáneas en adultos e influencia de las infecciones por SARS-CoV-2. *Enfermería dermatológica*, 15(42), 21–25. <https://doi.org/10.5281/zenodo.4737609>
228. Organización Mundial de la Salud. (2021). Una definición de caso clínico de afección pos-COVID-19 por el proceso de consenso Delphi 6 de octubre de 2021. Organización Mundial de la Salud. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/349926>.
Licencia: CC BY-NC-SA 3.0 IGO
229. Fernández-de-las-Peñas, C. Long COVID: current definition. *Infection* **50**, 285–286 (2022). <https://doi.org/10.1007/s15010-021-01696-5>
230. Mendelson, M., Nel, J., Blumberg, L., Madhi, S. A., Dryden, M., Stevens, W., & Venter, F. W. D. (2020). Long-COVID: An evolving problem with an extensive impact. *South African medical journal = Suid-Afrikaanse tydskrif vir geneeskunde*, *111*(1), 10–12. <https://doi.org/10.7196/SAMJ.2020.v111i11.15433>
231. Wang, F., Kream, R. M., & Stefano, G. B. (2020). Long-Term Respiratory and Neurological Sequelae of COVID-19. *Medical science monitor : international medical*

journal of experimental and clinical research, 26, e928996.

<https://doi.org/10.12659/MSM.928996>

232. Huang, C., Huang, L., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Gu, X., Kang, L., Guo, L., Liu, M., Zhou, X., Luo, J., Huang, Z., Tu, S., Zhao, Y., Chen, L., Xu, D., Li, Y., Li, C., Peng, L., Li, Y., ...Cao, B. (2021). Consecuencias de 6 meses de COVID-19 en pacientes dados de alta del hospital: un estudio de cohorte. *Lancet (Londres, Inglaterra)* , 397 (10270), 220–232. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32656-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32656-8)
233. Xiong, Q., Xu, M., Li, J., Liu, Y., Zhang, J., Xu, Y. y Dong, W. (2021). Secuelas clínicas de sobrevivientes de COVID-19 en Wuhan, China: un estudio longitudinal de un solo centro. *Microbiología clínica e infección: la publicación oficial de la Sociedad Europea de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas* , 27 (1), 89–95. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.09.023>
234. Baig, A.,M. Chronic COVID syndrome:Need for an appropriate medical terminology for long-COVIDand COVID long-haulers.*J Med Virol.* 2021;93:2555-2556.<https://doi.org/10.1002/jmv.266>
235. Raveendran, A. V., Jayadevan, R., & Sashidharan, S. (2021). Long COVID: An overview. *Diabetes & metabolic syndrome*, 15(3), 869–875. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2021.04.007>
236. Chopra, N., Chowdhury, M., Singh, A. K., Ma, K., Kumar, A., Ranjan, P., Desai, D., & Wig, N. (2021). Clinical predictors of long COVID-19 and phenotypes of mild

COVID-19 at a tertiary care centre in India. *Drug discoveries & therapeutics*, 15(3), 156–161. <https://doi.org/10.5582/ddt.2021.01014>

237. Al-Jahdhami, I., Al-Naamani, K., & Al-Mawali, A. (2021). The Post-acute COVID-19 Syndrome (Long COVID). *Oman medical journal*, 36(1), e220. <https://doi.org/10.5001/omj.2021.91>
238. Ishiyama, H., Ishii, J., Yoshimura, H., Tsunogae, M., Fujiwara, S., Hiya, S., Inui, R., Shiomi, Y., Nakazawa, S., Kimura, M., Kuroda, T., Murakami, Y., Maekawa, K., Ohara, N., Kohara, N., & Kawamoto, M. (2021). Neurological Manifestations and Long-term Sequelae in Hospitalized Patients with COVID-19. *Internal medicine (Tokyo, Japan)*, 60(22), 3559–3567. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.7802-21>
239. Kayaaslan, B., Eser, F., Kalem, A. K., Kaya, G., Kaplan, B., Kacar, D., Hasanoglu, I., Coskun, B., & Guner, R. (2021). Post-COVID syndrome: A single-center questionnaire study on 1007 participants recovered from COVID-19. *Journal of medical virology*, 93(12), 6566–6574. <https://doi.org/10.1002/jmv.27198>
240. Garrigues, E., Janvier, P., Kherabi, Y., Le Bot, A., Hamon, A., Gouze, H., Doucet, L., Berkani, S., Oliosi, E., Mallart, E., Corre, F., Zarrouk, V., Moyer, JD, Galy, A., Honsel, V., Fantin, B. y Nguyen, Y. (2020). Síntomas persistentes post alta y calidad de vida relacionada con la salud tras hospitalización por COVID-19. *El diario de la infección*, 81 (6), e4–e6. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.08.029>

241. Alessandro Di Toro, Antonio Bozzani, Guido Tavazzi, Mario Urtis, Lorenzo Giuliani, Roberto Pizzoccheri, Flaminia Aliberti, Viola Fergnani, Eloisa Arbustini, Long COVID: long-term effects?, *European Heart Journal Supplements*, Volume 23, Issue Supplement_E, October 2021, Pages E1–E5, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/suab080>
242. Taribagil P, Creer D, Tahir H. *BMJ Case Rep* 2021;14(4):e241485. <https://doi.10.1136/bcr-2020-24148>
243. Fernández-de-las-Peñas, C.; Palacios-Ceña, D.; Gómez-Mayordomo, V.; Cuadrado, M.L.; Florencio, L.L. Defining Post-COVID Symptoms (Post-Acute COVID, Long COVID, Persistent Post-COVID): An Integrative Classification. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2021, 18, 2621. <https://doi.org/10.3390/ijerph18052621>
244. Fernández-de-Las-Peñas, C., Palacios-Ceña, D., Gómez-Mayordomo, V., Florencio, L. L., Cuadrado, M. L., Plaza-Manzano, G., & Navarro-Santana, M. (2021). Prevalence of post-COVID-19 symptoms in hospitalized and non-hospitalized COVID-19 survivors: A systematic review and meta-analysis. *European journal of internal medicine*, 92, 55–70. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2021.06.009>
245. Espinosa Rodríguez P, Martínez Aguilar A, Ripoll Muñoz MP, Rodríguez Navarro MÁ. [Long COVID: Is it really myalgic encephalomyelitis? Bibliographic review and considerations]. *Semergen*. 2022 Jan-Feb;48(1) 63-69. doi:10.1016/j.semerng.2021.03.006

246. Rezkalla, SH y Kloner, RA (2021). Secuelas Post-Agudas del Síndrome SARS-COVID-2: Solo el Comienzo. *Investigación en cardiología* , 12 (5), 279–285. <https://doi.org/10.14740/cr1290>
247. Michelen M , Manoharan L , Elkheir N , *et al* Caracterización de COVID prolongado: una revisión sistemática viva *BMJ Salud Global* 2021; **6**: e005427.
248. Taquet M, Dercon Q, Luciano S, Geddes JR, Husain M, et al. (2021) Incidencia, coocurrencia y evolución de las características de COVID-19 prolongado: un estudio de cohorte retrospectivo de 6 meses de 273,618 sobrevivientes de COVID-19. *Medicina PLOS* 18(9): e1003773. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003773>
249. MS Ahmad, RA Shaik, RK Ahmad, M. Yusuf, M. Khan, AB Almutairi, WKZ Alghuyaythat, SB Almutairi. 2021. “COVID LARGO”: una perspectiva. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 25(17), 5561-5577. https://doi.10.26355/eurrev_202109_26669
250. TICĂRĂU, A., IANCU, M.,A., MATEI, D. 2021. Long COVID syndrome – general aspects. *Romanian Journal of Medical Practice.* 16(2), 1-77. <https://doi.10.37897/RJMP.2021.2.12>
251. Venkatesan P. (2021). NICE guideline on long COVID. *The Lancet. Respiratory medicine*, 9(2), 129. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00031-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00031-X)
252. Davisa, H.,E., Assafa, G.,S., McCorkella, L., Weia, H., Lowa, R.,J., Re'ema, Y., Redfielda, S., Austina, J.,P., Akrami, A. (2021). Characterizing long COVID in an

international cohort: 7 months of symptoms and their impact. *EClinicalMedicine*. 38(2021) 101019, 1-19. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.101019>

253. Sykes, D. L., Holdsworth, L., Jawad, N., Gunasekera, P., Morice, A. H., & Crooks, M. G. (2021). Post-COVID-19 Symptom Burden: What is Long-COVID and How Should We Manage It?. *Lung*, 199(2), 113–119. <https://doi.org/10.1007/s00408-021-00423-z>
254. Rushforth, A., Ladds, E., Wieringa, S., Taylor, S., Husain, L., Greenhalgh, T. 2021. Long Covid – The illness narratives. *Social Science & Medicine*. volumen 286, (2021), 114326, ISSN 0277-9536. <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2021.114326>
255. Higgins, V., Sohaei, D., Diamandis, E.,P., Prassas, I. (2021). COVID-19: from an acute to chronic disease? Potential long-term health consequences. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, 58:5, 297-310. <https://doi.10.1080/10408363.2020.1860895>
256. Ladds, E., Rushforth, A., Wieringa, S., Taylor, S., Rayner, C., Husain, L., & Greenhalgh, T. (2020). Persistent symptoms after Covid-19: qualitative study of 114 "long Covid" patients and draft quality principles for services. *BMC health services research*, 20(1), 1144. <https://doi.org/10.1186/s12913-020-06001-y>
257. Keith J. Kincaid, Justin C. Kung, Alexander J. Senetar, David Mendoza, Daniel A. Bonnin, Windy L. Purtlebaugh, Rainier M. Cabatbat, Rondalyn Dickens, Franklin D. Echevarria, Vidhu Kariyawasam, Maria Bruzzzone, Alexis N. Simpkins, Post-COVID

- seizure: A new feature of “long-COVID”, *eNeurologicalSci*, Volume 23. (2021). 100340, ISSN 2405-6502. <https://doi.org/10.1016/j.ensci.2021.100340>.
258. Blomberg, B., Mohn, K.GI., Brokstad, KA et al. COVID largo en una cohorte prospectiva de pacientes aislados en el hogar. *Nat Med* 27 , 1607–1613 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01433-3>
259. Pujari, S., Gaikwad, S., Chitalikar, A., Dabhade, D., Joshi, K., & Bele, V. (2021). Long-coronavirus disease among people living with HIV in western India: An observational study. *Immunity, inflammation and disease*, 9(3), 1037–1043. <https://doi.org/10.1002/iid3.467>
260. Brackel, C. L. H., Lap, C. R., Buddingh, E. P., van Houten, M. A., van der Sande, L. J. T. M., Langereis, E. J., Bannier, M. A. G. E., Pijnenburg, M. W. H., Hashimoto, S., & Terheggen-Lagro, S. W. J. (2021). Pediatric long-COVID: An overlooked phenomenon?. *Pediatric pulmonology*, 56(8), 2495–2502. <https://doi.org/10.1002/ppul.25521>
261. Asadi-Pooya, A. A., Nemati, H., Shahisavandi, M., Akbari, A., Emami, A., Lotfi, M., Rostamihosseinkhani, M., Barzegar, Z., Kabiri, M., Zeraatpisheh, Z., Farjoud-Kouhanjani, M., Jafari, A., Sasannia, F., Ashrafi, S., Nazeri, M., & Nasiri, S. (2021). Long COVID in children and adolescents. *World journal of pediatrics : WJP*, 17(5), 495–499. <https://doi.org/10.1007/s12519-021-00457-6>

262. Carroll, E., Neumann, H., Agüero-Rosenfeld, M. E., Lighter, J., Czeisler, B. M., Melmed, K., & Lewis, A. (2020). Post-COVID-19 inflammatory syndrome manifesting as refractory status epilepticus. *Epilepsia*, *61*(10), e135–e139. <https://doi.org/10.1111/epi.16683>
263. José, F. G., González, J. G. Á., Molina, J. M. C., Arnau, L. B., Iribarren, I. M., Jabaloyas, J. M. M., Rico, F. M., García-Baquero, R., Gayá, M. R., García, E. L., López, C. L., Castro, R. P., & Salamanca, J. I. M. (2020). Infección por SARS-CoV-2: implicaciones para la salud sexual y reproductiva. Una declaración de posición de la Asociación Española de Andrología, Medicina Sexual y Reproductiva (ASESA) [SARS-CoV-2 infection: implications for sexual and reproductive health. A position statement of the Asociación Española de Andrología, Medicina Sexual y Reproductiva (ASESA)]. *Revista internacional de andrología*, *18*(3), 117–123. <https://doi.org/10.1016/j.androl.2020.06.001>
264. Newson, L., Lewis, R. y O'Hara, M. (2021). Long Covid y menopausia: se debe considerar el importante papel de las hormonas en Long Covid. *Maturitas*, *152*, 74. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2021.08.026>