



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.



Revisión

Secuelas médicas de la COVID-19

Francisco Pablo Peramo-Álvarez^a, Miguel Ángel López-Zúñiga^{b,*} y Miguel Ángel López-Ruz^b

^a Facultad de Medicina, Universidad de Granada, Granada, España

^b Infectious Diseases Unit, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, España



INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 28 de febrero de 2021

Aceptado el 29 de abril de 2021

On-line el 27 de mayo de 2021

Palabras clave:

COVID
COVID-19
Secuelas
Respiratorias
Cardiológicas
Coronavirus
SARS-CoV-2
Neurológicas
Psiquiátricas

Keywords:

COVID
COVID-19
Sequelae
Respiratory
Cardiological
Coronavirus
SARS-CoV-2
Neurological
Psychiatric

R E S U M E N

La pandemia de COVID-19 ha impactado gravemente en la población mundial, con una gran tasa de morbilidad y mortalidad. Si bien la evidencia hasta la fecha ha intentado definir la clínica de la enfermedad aguda, informes recientes también han comenzado a describir síntomas persistentes que se extienden más allá del período inicial de la enfermedad. Se ha encontrado que los resultados adversos, además de respiratorios, se presentan a diferentes niveles: cardiovascular, neurológico o inmunológico, manifestaciones cutáneas, gastrointestinales o renales. También se ha descrito el efecto perjudicial sobre la salud mental, no solo en pacientes con COVID-19. Es probable que la carga de enfermedad secundaria a esta pandemia sea enorme y no se limite únicamente a la enfermedad aguda, por lo que se necesitan estudios epidemiológicos que investiguen más a fondo el impacto a largo plazo de esta patología. Esta revisión resume la evidencia actual sobre los efectos a corto plazo y describe las posibles secuelas a largo plazo de la COVID-19.

© 2021 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Medical sequelae of COVID-19

A B S T R A C T

COVID-19 pandemic has impacted the world population, with a high rate of morbidity and mortality. While the evidence to date has attempted to describe clinical feature of acute illness, recent reports have also begun to describe persistent symptoms that extend beyond the initial period of illness. Adverse outcomes, in addition to respiratory, have been found to occur at different levels: cardiovascular, neurological, or immunological; skin, gastrointestinal or renal manifestations. The detrimental effect on mental health has also been described, not only in COVID-19 patients. The burden of disease secondary to this pandemic is likely to be enormous and not limited to acute disease alone, thus epidemiological studies are needed to further investigate the long-term impact of this disease. This review summarizes the current evidence on short-term effects and describes the possible long-term sequelae of COVID-19.

© 2021 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La batalla contra la COVID-19 no parece terminar con su detección y el tratamiento de la enfermedad aguda. Los síntomas persistentes descritos hasta ahora por supervivientes de la

COVID-19, aunque heterogéneos, muestran una alta incidencia. Sin embargo, aún no existen estudios a largo plazo sobre este tema. No se ha determinado si estas manifestaciones persistentes experimentadas por los pacientes representan un nuevo síndrome exclusivo de COVID-19 o si existe una superposición con la fase de recuperación de enfermedades similares. Gran parte de lo informado hasta ahora está en línea con los hallazgos de otros síndromes postvirales¹ y los encontrados en pacientes críticos (no COVID) que han sido dados de alta de la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI)

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: miguelangellopezzuniga@gmail.com (M.Á. López-Zúñiga).

Tabla 1
Síntomas más frecuentes en la fase postaguda de COVID-19

Seguimiento	Halpin et al. 1-2 meses tras el alta hospitalaria	Carfi et al. 2 meses desde comienzo síntomas	Xiong et al. 3 meses	Göertz et al. 3 meses	Moreno-Pérez et al. 2-3 meses desde comienzo de síntomas	Huang et al. 6 meses desde comienzo síntomas
Pacientes	100	143	538	2.159	277	1.733
Edad (mediana [IQR])	70,5 en planta 58,5 en UCI	56,5 (14,6)*	52,0 (41,0-62,0)	47,0 (39,0-54,0)	56 (42-67,5)	57 (47-65)
Astenia (%)	64	53,1	28,3	87	34,8	63
Artralgia (%)	-	27,3	7,6	22	19,6	9
Cefalea (%)	-	10	-	38	17,8	2
Disnea (%)	40	43,4	21,4	71	34,4	23
Tos (%)	-	15	7,1	29	21,3	-
Anosmia/ ageusia (%)	-	15	-	12	21,4	7-11
Trastornos del sueño (%)	-	-	17,7	-	-	26
Ansiedad/depresión (%)	-	-	5	-	-	23
Trastorno de estrés posttraumático (%)	31	-	-	-	-	-
Palpitaciones (%)	-	-	11,2	32	-	9
Dolor torácico (%)	-	21,7	12,3	44	-	5
Descenso en la calidad de vida (EQ5D- SF36)	Sí	44,1%	-	-	Sí	Sí

* Media (DE)

IQR: rango intercuartil; UCI: unidad de cuidados intensivos.

y que aún experimentan una amplia gama de síntomas meses después de la hospitalización, lo cual ha sido denominado síndrome post-UCI².

Los síntomas físicos más frecuentes descritos son la fatiga, la disnea, el dolor u opresión en el pecho, las alteraciones de gusto u olfato y la tos. Otras secuelas descritas menos recurrentes son cefalea, artralgias, anorexia, mareos, mialgias, insomnio, alopecia, sudoración y diarrea. La bibliografía sostiene que algunos síntomas se resuelven más rápidamente que otros. Por ejemplo, la fiebre, los escalofríos y las manifestaciones olfativas/gustativas suelen resolverse entre las dos y las cuatro semanas, mientras que la fatiga, la disnea, la opresión en el pecho, los déficits cognitivos y los efectos psicológicos pueden llegar a durar meses³⁻⁷ (tabla 1).

El propósito de esta revisión es describir el conocimiento existente sobre la fase postaguda-crónica de COVID-19 para cada uno de los órganos y aparatos sobre los que disponemos información y comprender la evidencia existente sobre las manifestaciones en fase crónica para brindar atención a estos pacientes a largo plazo.

Material y métodos

Para la realización de esta revisión se han usado herramientas de búsqueda internacional tales como: PubMed, Scholar, Embase, Web of Science y UpToDate. Se ha efectuado una búsqueda sistemática de la bibliografía, utilizando los siguientes términos como criterios de búsqueda en diferentes combinaciones: COVID-19, SARS-CoV-2, coronavirus, respiratorio, función respiratoria, tomografía computarizada (TC); imagen, fibrosis, disminución de la capacidad de difusión (DLCO), digestivo, diarrea, ageusia, anosmia, bradipsiquia, neuropatía, ansiedad, suicidio, Alzheimer, gasto cardíaco, función cardíaca, troponinas, deportistas, miocarditis, resonancia magnética (RM); enfermedad tromboembólica, troboembolismo, hipertensión pulmonar, autoinmunidad, anti-fosfolípidos, entre otros términos. Hemos consultado más de 200 artículos para la realización de esta revisión.

Resultados

Astenia

La astenia es reconocida como una de las secuelas más frecuentes en personas infectadas con SARS-CoV-2. A pesar de su elevada prevalencia, existe poca bibliografía que haya pormenorizado en este fenómeno. La astenia que dura seis meses o más, sin una explicación que la justifique, se denomina síndrome de fatiga crónica (SFC) y, a pesar de haber sido relacionada con infecciones por coronavirus previas, en el caso de COVID-19, la ausencia de asociación entre su aparición y la gravedad de la infección inicial tiene importantes implicaciones en el número potencial de pacientes que pueden verse afectados⁸.

Sin embargo, debe tenerse en cuenta que la astenia es una sensación, pudiendo variar de una persona a otra y carecemos de una prueba que confirme este diagnóstico. El sexo femenino y las personas con un diagnóstico previo de depresión o ansiedad tenían un mayor riesgo de sufrir fatiga. No obstante, su fisiopatología en pacientes que han superado la COVID-19, así como sus posibles asociaciones y valores predictores, deben investigarse en estudios longitudinales a largo plazo.

Secuelas respiratorias

En torno a los supervivientes de COVID-19, se ha informado de un amplio espectro de manifestaciones pulmonares que se hacen patentes en las pruebas funcionales y espirométricas (tabla 2). Atendiendo al período subagudo, en un estudio de 110 pacientes hospitalizados se realizaron pruebas de función pulmonar (PFP) al alta o un día antes⁹. Se observaron anomalías en la DLCO en el 47,2% de los pacientes con < 80% de la capacidad prevista, con una mayor frecuencia en aquellos que habían experimentado una enfermedad más grave.

En un metanálisis, Torres et al.¹⁰ establecen la DLCO como la alteración de la función respiratoria más repetida a corto-medio

Tabla 2
Prevalencia de las secuelas respiratorias y neurológicas en pacientes que han sufrido la COVID-19

Severidad episodio agudo	Secuelas respiratorias						
	Al alta		1 mes		3 meses	6 meses	
	Severo	No severo	Severo	No severo		Severo	No severo
Descenso DLCO <80% (%)	84,21	38,5	76,5	42,5	16,4	56	22
Patrón Restrictivo (%)	10,5–47,3	8,8–19,8	23,5	5–7,5	7,3–10,9	1–11	3
Patrón Obstructivo (%)	0	5,5	10,5		-	2–8	8
Al menos una anomalía en TC (%)	-		94,1	37,5	70,91	54	52
Prueba de la marcha de 6 minutos (m [IC])	-		517,43(472,9–562)	573,52 (535,14–611.9)	-	479(434,0–515,5)	495,0(440,0 –538)
Secuelas neurológicas							
			6 meses				
			No hospitalizados	UCI			
ACV hemorrágico (%)			0,31	2,66			
ACV isquémico (%)			0,14	1,05			
Guillain-Barré (%)			0,05	0,33			
Neuropatía, plexopatía, radiculopatía (%)			2,69	4,24			
Miopatía (%)			0,16	3,35			
Encefalitis (%)			0,05	0,35			
Delirio (%)			0,35	1,74			
			2 meses	6 meses			
Anosmia/ageusia (%)			12–32,6	24			

ACV: accidente cerebrovascular; DLCO: disminución de la capacidad de difusión; IC: intervalo de confianza; TC: tomografía computarizada; UCI: Unidad de Cuidados Intensivos.

plazo, ocurriendo en el 39% de los pacientes ingresados. Secundariamente, se describe el desarrollo de patrón restrictivo y patrón obstructivo en 15 y 7% de los pacientes, respectivamente. Huang et al.¹¹, tras el seguimiento de 57 pacientes a los 30 días del alta, muestran que aproximadamente tres cuartas partes desarrollaron deterioro de la función pulmonar, volviendo a ser lo más frecuente el descenso de la DLCO y la disminución de la relación volumen espiratorio forzado en el primer segundo/capacidad vital forzada (FEV1/FVC). En contraposición a lo anterior, un estudio más reciente del que se excluyó a aquellos pacientes que necesitaron ventilación mecánica (VM), a las seis semanas del ingreso no se reflejaron alteraciones en las PFP, salvo una mínima disminución de la DLCO. Esto sugiere que secuelas descritas en estudios previos no son sino consecuencia de los efectos que provoca la VM a corto-medio plazo¹².

A los tres meses tras el alta, Zhao et al.¹³ encuentran que estas anomalías residuales de la función pulmonar persisten en el 25,4% de los pacientes, en su mayoría en forma de reducciones de la DLCO, seguidas de descensos de FEV1, FVC y capacidad pulmonar total (TLC), sugerentes de cambios fibróticos. Por su parte, Moreno et al.⁷, tras el seguimiento de una cohorte mediterránea durante 10 a 14 semanas, muestra que las alteraciones espirométricas estaban presentes en 9,3% de los pacientes; aunque, esta vez, a favor del patrón obstructivo, que fue leve en el 63,6%. Huang et al.¹⁴ observan que, a los meses, aún permanece el descenso de la difusión, en una proporción que oscila entre el 22% para los pacientes que no necesitaron oxígeno suplementario durante el ingreso y el 56% para aquellos que requirieron VM.

Las secuelas mantenidas en la función respiratoria son compatibles con un patrón restrictivo secundario a anomalías intersticiales. Diversos informes describen la existencia de anomalías radiológicas residuales tras la recuperación clínica y el alta, incluso meses después. Por ejemplo, Huang et al.¹¹ reflejan que a los 30 días tras el alta más de la mitad de los pacientes aún presentaban alteraciones en el TC, principalmente opacidades en vidrio deslustrado (OVD) de distribución periférica, que en comparación con los TC previos habían disminuido. A los tres meses, Zhao et al.¹³ encuentran que las manifestaciones radiológicas típicas de la fase aguda como la consolidación y el patrón en empedrado estaban prácticamente resueltas, pero se siguen manteniendo anomalías radiológicas (70,91%) a pesar de la mejoría clínica respiratoria,

incluso con fibrosis en forma de engrosamiento intersticial (27,7%). A los seis meses¹⁴, aproximadamente la mitad de los pacientes que requirieron ingreso hospitalario mantenían en el TC al menos un hallazgo patológico, siendo las OVD y la fibrosis, las más importantes; relacionándose el volumen de la lesión con la gravedad del estado agudo. El patrón en empedrado es mínimo en el seguimiento como resultado de esa recuperación. Tampoco se observan adenopatías, patrón de árbol en brote, masas, afectación mediastínica, derrame pleural, cavitación ni calcificaciones.

Por su parte, Rogliani et al.¹⁵ describen que las anomalías radiológicas se recuperan por completo durante el seguimiento en aquellos casos leve-moderados, sin evidencia de anomalías fibróticas. La función pulmonar y la capacidad de ejercicio también se encontraban en el rango normal. Esto proporciona evidencia preliminar para sugerir que en los pacientes hospitalizados con formas predominantemente leves-moderadas de COVID-19 el riesgo de secuelas funcionales y fibróticas es mínimo.

Un dato valioso en la posible predicción de secuelas respiratorias es la información aportada por el TC, habiéndose hallado una relación entre el grado de compromiso pulmonar durante la evaluación radiológica inicial y la persistencia de anomalías pulmonares a medio-largo plazo. Tabatabaei et al.¹⁶ observaron que existía una relación entre la evaluación radiológica inicial y la persistencia de anomalías pulmonares a medio-largo plazo (10,3±5,4 vs. 7,3±4,6; p = 0,036).

Diversos trabajos han estudiado la capacidad funcional tras la COVID-19, especialmente mediante la prueba de la marcha de seis minutos (6 MWT)¹⁷. Daher et al.¹² informan que el 79% de los pacientes a los 30 días del alta tenían distancias de marcha por debajo de sus valores predichos, de los cuales el 46% tenía cifras incluso inferiores a los límites mínimos normales ajustados por edad. Los valores a los tres meses de otro estudio¹⁸ revelan que el 22% de los pacientes tuvo una 6 MWT < 80% de lo previsto. El 16% de los individuos desaturaron, presentando una asociación con el descenso de la DLCO.

La limitación de las capacidades físicas y funcionales de los pacientes puede suponer un agravante para su calidad de vida. Halpin et al.⁵ describen a las semanas del alta una caída significativa del cuestionario *European Quality of Life - 5 Dimensions*

(EQ5D)¹⁹ en el 68,8% de los participantes que requirieron UCI y en el 45,6% de los del grupo de planta. Van der Sar et al.²⁰ informan que todos los ítems del cuestionario SF-36²¹, excepto el dolor corporal, fueron significativamente inferiores a la norma, encontrándose una correlación importante con el descenso de la DLCO. Sin embargo, esta asociación es débil, lo que indica que la calidad de vida está determinada por más aspectos como el aislamiento social. A los seis meses¹⁴ persisten estos síntomas, con mayor gravedad y prevalencia para aquellos pacientes en estado crítico durante la fase aguda, presentando más problemas de movilidad, dolor/malestar y ansiedad/depresión.

Secuelas cardiológicas

En lo relativo a las manifestaciones cardíacas, inicialmente se pensó que la frecuencia de compromiso cardíaco resultante de la enfermedad del SARS-CoV-2 se asociaba directamente con la gravedad del curso clínico de la patología y la presencia de comorbilidades. Apoyando esta teoría, un estudio realizado por Huang et al.²² en sujetos recuperados que presentaron clínica cardiológica durante la fase aguda reveló hallazgos anormales en la resonancia magnética cardíaca (RMC) en el 58% de los pacientes a los 50 días del inicio de los síntomas, destacando la disminución de la fracción de eyección del ventrículo derecho, edema miocárdico sugestivo de miocarditis y fibrosis. Sin embargo, los estudios de RMC más recientes de individuos recuperados de COVID-19 han demostrado una alta frecuencia de compromiso cardíaco a pesar de un curso asintomático o benigno de la enfermedad^{23,24}.

Puntmann et al.²³ compararon las imágenes de RMC de 100 pacientes (49±14 años) con COVID-19 tras tres meses del diagnóstico con controles sanos. Los participantes que se habían recuperado tenían una fracción de eyección del ventrículo izquierdo más baja y en una proporción considerable se detectaron valores altos de troponina T ultrasensible. El 78% de los pacientes con COVID-19 recuperados presentaban algún tipo de compromiso cardíaco observable en la RMC, como miocarditis, cicatrización o realce pericárdico. Curiosamente, los sujetos con COVID-19 oligosintomáticos tuvieron una inflamación miocárdica similar al subgrupo hospitalizado, lo cual podría relacionarse con la edad de los pacientes del estudio y la presencia más frecuente de factores de riesgo, así como de lesiones previas silentes o no diagnosticadas.

Rajpal et al.²⁴ demuestran, tras el seguimiento (11 a 53 días) de 26 deportistas universitarios, signos de miocarditis activa en el 15% de ellos y en un 30% adicional, fibrosis miocárdica aislada. Sin embargo, en otro grupo de 26 atletas de élite que cursaron de forma mayoritariamente asintomática o leve la infección por COVID-19²⁵ no han existido criterios para el diagnóstico de miocarditis activa por RM tras uno o dos meses desde el diagnóstico, pudiéndose explicar los hallazgos por la adaptación fisiológica al ejercicio (edema miocárdico aislado).

Secuelas neurológicas

Los síntomas neurológicos más frecuentes en COVID-19 son cefalea, mareo, anosmia y ageusia. Otros hallazgos neurológicos incluyen accidentes cerebrovasculares (ACV), deterioro de la conciencia, convulsiones y encefalopatía²⁶ (tabla 2).

Las disfunciones olfativa y/o gustativa son las manifestaciones neurológicas más frecuentes tras la cefalea, con una prevalencia del 52,73% para la disfunción olfativa y del 43,93% para la gustativa informada en un metanálisis reciente²⁷. La mayoría de los pacientes tiene una recuperación completa o casi completa un mes después de la enfermedad aguda, aunque en algunos estudios, estos síntomas persisten más tiempo. Nguyen et al.²⁸, en un seguimiento a 125

pacientes, constatan que el 68,1% recuperó el olfato y el 73% el gusto durante las primeras seis semanas posteriores al inicio de los síntomas. Un total de 30 pacientes (24%) informaron de la persistencia de anosmia/ageusia hasta siete meses después.

También se han publicado casos, durante la fase aguda, de ACV. La incidencia de ACV en pacientes hospitalizados es del 1,1%, relacionándose el riesgo de padecerlos con la mayor gravedad de la fase aguda y la presencia previa de factores de riesgo cardiovascular²⁹. La evidencia sugiere que el ACV asociado a la enfermedad COVID-19 presenta mayor gravedad que el no asociado, con tasas de mortalidad y de discapacidad mayores³⁰.

Un efecto indirecto de la pandemia COVID-19 ha sido el descenso de los ingresos por ACV, observándose una reducción del 40% en las admisiones en comparación con el mismo período del año anterior³¹. El miedo a contraer la infección por COVID-19 puede haber disuadido a algunos pacientes con síntomas de ACV más leves de buscar atención.

El síndrome de Guillain-Barré (GBS) también ha sido descrito en pacientes COVID-19. En una revisión de 73 casos de GBS post-COVID-19, Abu-Rumeileh et al.³² informan en estos pacientes síntomas sensoriales solos o en combinación con paraparesia o tetraparesia, ataxia y arreflexia generalizada. La encefalopatía³³ se ha descrito en personas con COVID-19 como un factor de mal pronóstico, requiriendo ingresos más largos, mayor deterioro funcional al alta hospitalaria y una tasa de mortalidad a los 30 días más alta.

Se han informado en determinados pacientes secuelas neurológicas derivadas de la estancia en UCI; como la polineuropatía³⁴ y miopatía³⁵ asociadas a la enfermedad. Sin embargo, en un estudio reciente, Daia et al.³⁶ describen casos de estas patologías en individuos que no llegaron a requerir estos cuidados durante la estancia hospitalaria.

Por otra parte, se ha descrito en estos pacientes un riesgo aumentado de delirio debido, además de la invasión directa del sistema nervioso central (SNC) y la inducción de mediadores inflamatorios del mismo, al efecto de las estrategias sedantes, la VM, la inmovilización y otros factores ambientales como el aislamiento social y la cuarentena³⁷.

Secuelas psiquiátricas

La pandemia provocada por el virus SARS-CoV-2 ha supuesto un factor de estrés psicológico significativo. El miedo a la enfermedad, la muerte, la incertidumbre del futuro y el aislamiento social resultante de la pérdida de actividades educativas y laborales amenazan con empeorar la salud mental pública³⁸.

Taquet et al.³⁹ constatan que, a los 90 días del diagnóstico, el riesgo de cumplir criterios para alguna enfermedad psiquiátrica era el doble que en pacientes diagnosticados de otras patologías no COVID-19, siendo la mayor incidencia para los trastornos de ansiedad. Los trastornos del estado de ánimo y de insomnio también fueron elevados. Se ofrecen, además, indicios de que el riesgo de demencia podría multiplicarse por dos o tres tras la infección por SARS-CoV-2. En una publicación del mismo autor⁴⁰, se realiza un seguimiento a 236.379 supervivientes de COVID-19 durante seis meses, observándose que el riesgo para el diagnóstico de ansiedad o de trastornos del estado de ánimo se mantuvo elevado, aunque menor que a los tres meses. Los trastornos por abuso de sustancias y el insomnio también fueron más comunes en los supervivientes de COVID-19 que en aquellos que padecieron gripe u otras infecciones del aparato respiratorio. La incidencia estimada de diagnóstico neurológico o psiquiátrico en los siguientes seis meses fue 33,62%, con 12,84% recibiendo un primer diagnóstico de estas patologías (tabla 3). En otro seguimiento de 100 pacientes con COVID-19⁵, el 18% afirmó haber sufrido alteración de la memoria y el 16% de concentración entre los 30 a 70 días después de haber recibido el alta; siendo el número mayor entre los pacientes ingresados ??en la UCI.

Tabla 3

Prevalencia de las secuelas psiquiátricas y hematológicas en pacientes que han sufrido la COVID-19

Secuelas psiquiátricas		
	3 meses	6 meses
Trastorno del estado de ánimo (%)	2	4,22
Ansiedad (%)	4,7	7,11
Trastorno psicótico (%)	0,1	0,42
Abuso de sustancias (%)	-	1,92
Insomnio (%)	1,9	2,53
Secuelas hematológicas		
	1 mes	6 meses
Trombosis arteriales y venosas (%)	2,5	0
Trombosis venosa (%)	0,6	-
Hemorragia	3,7	-

Con respecto a los efectos indirectos de la COVID-19 en la salud mental general, parece haber evidencia de un aumento de los síntomas de depresión y ansiedad. En un estudio⁴¹ se siguió a 333 participantes durante la primera ola y tras cuatro semanas, descubriendo inicialmente tasas de estrés moderado-severo en el 81%, ansiedad en el 28,8% y depresión en el 16,5%. No obstante, no se encontró una reducción significativa en ninguna de las tres tras las cuatro semanas, lo cual puede sugerir una continuación de patología psiquiátrica pasado el control de la pandemia, necesitando estudios que arrojen luz a mayor plazo. En un metanálisis reciente⁴² de 43 grandes estudios, se estima que la prevalencia de trastornos de ansiedad en la población general durante el inicio de la pandemia fue del 25%, triplicando la prevalencia previa a la pandemia. Por su parte, en otro metanálisis, Bueno et al.⁴³ constatan un aumento en la prevalencia de trastornos depresivos siete veces superior a los presentes antes de la pandemia. Consecuentemente, los resultados de otro estudio indicaron aumentos sustanciales relacionados con COVID-19 en el abuso de alcohol (23%) y drogas (16%)⁴⁴. A esto, debemos sumar los efectos perjudiciales alimentados por una difusión «infodémica»⁴⁵ a través de diferentes plataformas, suscitando miedo y pánico mediante rumores sin control y sensacionalismo.

Los trabajadores de la salud deben considerarse un grupo altamente expuesto, no solo al propio virus, sino que presentan un mayor riesgo de desarrollar síntomas psiquiátricos, habiéndose descrito un aumento del estrés, trastorno de estrés posttraumático, trastornos del sueño, ansiedad y depresión en este grupo⁴⁶.

Secuelas tromboticas

La fase aguda de la enfermedad se asocia con una respuesta inflamatoria exacerbada que acompaña un riesgo importante de trombosis de entre los que se han descrito la isquemia aguda de extremidades, síndrome coronario agudo, tromboembolismo venoso (TEV) o ACV, entre otros⁴⁷. Dadas las altas tasas de trombosis en pacientes hospitalizados con COVID-19, cabría esperar que este riesgo se extendiera tras el alta en el ámbito ambulatorio.

Sin embargo, el riesgo a largo plazo de tromboembolia post-COVID-19 está mal definido; un estudio de 163 pacientes, de los cuales 42 (26%) requirieron ingreso en la UCI, tuvo una incidencia acumulada de TEV a los 30 días del alta del 0,6%. Por otra parte, la tasa acumulada a los 30 días de hemorragia fue del 3,7%. Estas tasas son comparables a las de TEV y hemorragias posteriores al alta observadas en pacientes con formas similares de enfermedad aguda no COVID-19⁴⁸ (tabla 3). De esta forma, todo parece apuntar a que la hospitalización por COVID-19 no aumenta el riesgo de TEV tras

el alta en comparación con el ingreso por otra enfermedad médica aguda al alta.

Por tanto, en lo relativo a la profilaxis del TEV tras el alta, a pesar del estado protrombótico y proinflamatorio observado durante la hospitalización, la evidencia actual iría en contra de realizar desviaciones de la práctica estándar para los pacientes con COVID-19.

Autoinmunidad

Aunque no está bien establecida la patogenia de las enfermedades autoinmunes, dados los mecanismos patogénicos y los aspectos clínico-radiológicos compartidos entre las enfermedades proinflamatorias y la COVID-19, se ha sugerido que el SARS-CoV-2 podría actuar como un factor desencadenante para el desarrollo de una desregulación autoinmune⁴⁹.

Desde el comienzo de la pandemia, ha habido un aumento notable en el número de casos de enfermedad de Kawasaki (EK)⁵⁰, lo que sugiere una asociación entre el SARS-CoV-2 y esta patología. Además, se han descrito casos de EK atípica o incompleta. Esta afección se ha denominado síndrome inflamatorio multisistémico en niños (MIS-C)⁵¹. Los informes registran una alta incidencia de afectación intestinal, miocarditis, compromiso cardíaco, shock y activación macrofágica en el MIS-C, en comparación a la EK clásica. Esto provoca que los niños afectos asocien un peor pronóstico (miocarditis y afectación coronaria) y necesidad de cuidados intensivos⁵².

La COVID-19 se ha asociado con el desarrollo de púrpura trombocitopénica inmune (PTI). En una revisión sistemática⁵³, se encontró que ciertos pacientes comenzaron a mostrar alteraciones incluso después de la recuperación clínica, hasta tres semanas después de la hospitalización. Es importante que la infección por SARS-CoV-2 forme parte del diagnóstico diferencial de la PTI, si bien es necesario tener en cuenta la posible concomitancia en estos pacientes de otras causas de trombocitopenia, como pueden ser diferentes fármacos (heparina o betalactámicos), coagulación intravascular diseminada o sepsis.

La aparición de anticuerpos antifosfolípido (aPL) secundaria a infecciones es un fenómeno que se ha descrito en algunos pacientes tras la infección por SARS-CoV-2⁵⁴. Por tanto, la búsqueda de aPL debe ser tenida en cuenta en el manejo de individuos con COVID-19 con manifestaciones vasculares.

Otras manifestaciones

Se ha hipotetizado el potencial diabetogénico del SARS-CoV-2, no solo por las dianas empleadas por el virus sino por el estrés inflamatorio secundario a la enfermedad. La hiperglucemia de nueva aparición y la descompensación metabólica aguda de la diabetes mellitus (DM) preexistente están emergiendo ahora como complicaciones de la COVID-19, especialmente entre los pacientes hospitalizados⁵⁵. Esta hiperglucemia de novo no está asociada con ningún otro factor de riesgo.

La afectación renal también es frecuente en pacientes con COVID-19. La incidencia de lesión renal aguda (LRA) llega incluso al 36% en sujetos hospitalizados⁵⁶, considerándose un factor de riesgo de gravedad y mortalidad de COVID-19. En el estudio de la fase de convalecencia, Ng et al.⁵⁷ informan que el 36,9% de los pacientes con LRA durante el ingreso seguía teniendo disfunción renal en el momento del alta hospitalaria, lo que sugiere una disfunción renal prolongada a pesar de la resolución de la fase aguda. El único estudio que ha investigado el filtrado glomerular a largo plazo¹⁴ describe que el 35% de los pacientes con LRA durante la hospitalización tenían una tasa de filtrado glomerular (TFG) disminuida (< 90 mL/min/1,73 m²) a los seis meses, frente al 13% en los pacientes sin LRA.

Discusión

La bibliografía revisada muestra secuelas en diferentes sistemas y órganos, sustentándose la hipótesis que los efectos adversos para la salud fueron mediados por la activación exagerada del sistema inmune en respuesta al virus.

La gran mayoría de registros de supervivientes COVID-19 tienen un período de seguimiento de seis meses después de la recuperación; por lo tanto, aún no hay datos sobre estos pacientes a largo plazo. De esta manera, la interpretación de los resultados se ve obstaculizada por evaluaciones no sistemáticas y a corto plazo, una alta heterogeneidad en relación con la edad, gravedad de la infección, seguimiento y características de la evaluación clínica. Todavía existe, por tanto, una brecha de información importante en la literatura científica debido al escaso nivel de evidencia de la bibliografía disponible y la falta de publicaciones sobre la historia natural de la enfermedad y la eficacia de diferentes estrategias de rehabilitación.

Por ello, la información preliminar obtenida hasta la fecha, en combinación con los datos propios de epidemias por coronavirus previos, solo nos permiten establecer hipótesis sobre las secuelas y la sintomatología a largo plazo en pacientes que han superado la infección por SARS-CoV-2, así como el alcance real de esta patología. Siendo necesario un consenso a la hora de clasificar las manifestaciones en el período postsagudo de la COVID-19.

En un intento por abordar el síndrome post-COVID-19 y facilitar la comparación en futuras series, guías recientes⁵⁸ proponen la diferenciación de estos síntomas en: subagudos o continuos, que incluyen anomalías presentes de cuatro a 12 semanas después de la COVID-19 aguda; y el síndrome crónico o post-COVID-19, que incluye síntomas que persisten o están presentes más allá de las 12 semanas del inicio de la COVID-19 aguda y que no son atribuibles a diagnósticos alternativos. Es, por tanto, un objetivo clave la caracterización de la enfermedad en cada una de sus fases, para circunscribir su historia natural y la fisiopatología con el fin de entenderla mejor.

Es evidente que la atención a los pacientes con COVID-19 no concluye en el momento del alta hospitalaria y que se necesita una visión interdisciplinaria para el desarrollo de futuros planes de actuación que busquen la atención integral de estos individuos en el ámbito ambulatorio. De esta manera, ya se están poniendo en marcha unidades, formadas por diferentes especialistas (internistas, cardiólogos, rehabilitadores, neumólogos y psicólogos), que evalúan de forma integrada al paciente.

Es necesario resaltar la importancia de evaluar a todos los pacientes diagnosticados de COVID-19 que presenten sintomatología pasada la fase aguda y no solo a aquellos que requirieron hospitalización. En este sentido, ya se han propuesto herramientas para investigar parámetros predictores de síndrome post-COVID-19 con el fin de identificar pacientes vulnerables, priorizar la atención hacia estos, evaluar mejor el impacto en el sistema de salud y distribuir los recursos de manera adecuada⁵⁹. No obstante, al día de hoy solo existe evidencia de baja calidad con respecto a la eficacia de cualquier intervención de rehabilitación en estos sujetos⁶⁰. Dada la magnitud de esta pandemia, las necesidades de atención médica para los pacientes con secuelas de COVID-19 continuarán aumentando en el futuro inmediato. Hacer frente a este desafío requerirá la optimización de la infraestructura sanitaria, el desarrollo de modelos de atención médica orientados a esta patología y la integración multidisciplinaria para mejorar la salud de los supervivientes de COVID-19 a largo plazo.

Financiación

Este trabajo no ha recibido ningún tipo de financiación.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- O'Sullivan O. Long-term sequelae following previous coronavirus epidemics. *Clin Med*. 2021;21:e68–70.
- Svenningsen H, Langhorn L, Ågård AS, Dreyer P. Post-ICU symptoms, consequences, and follow-up: an integrative review. *Nurs Crit Care*. 2017;22:212–20.
- Carfi A, Bernabei R, Landi F, for the Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *JAMA*. 2020;324:603–5.
- Goërtz YMJ, Van Herck M, Delbressine JM, Vaes AW, Meys R, Machado FVC, et al. Persistent symptoms 3 months after a SARS-CoV-2 infection: the post-COVID-19 syndrome? *ERJ Open Res*. 2020;6:542.
- Halpin SJ, Mclvor C, Whyatt G, Adams A, Harvey O, McLean L, et al. Postdischarge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: A cross-sectional evaluation. *J Med Virol*. 2021;93:1013–22.
- Xiong Q, Xu M, Li J, Liu Y, Zhang J, Xu Y, et al. Clinical sequelae of COVID-19 survivors in Wuhan China: a single-centre longitudinal study. *Clin Microbiol Infect*. 2021;27:89–95.
- Moreno-Pérez O, Merino E, Leon-Ramirez J, Andrés M, Ramos JM, Arenas-Jiménez J, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. Incidence and risk factors: A Mediterranean cohort study. *J Infect*. 2021;82:378–83.
- Townsend L, Dyer AH, Jones K, Dunne J, Mooney A, Gaffney F, et al. Persistent fatigue following SARS-CoV-2 infection is common and independent of severity of initial infection. *PLoS One*. 2020;15:e0240784.
- Mo X, Jian W, Su Z, Chen M, Peng H, Peng P, et al. Abnormal pulmonary function in COVID-19 patients at time of hospital discharge. *Eur Respir J*. 2020;55:2001217.
- Torres-Castro R, Vasconcello-Castillo L, Alsina-Restoy X, Solis-Navarro L, Burgos F, Puppo H, et al. Respiratory function in patients post-infection by COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Pulmonology*. 2020:S2531–2.
- Huang Y, Tan C, Wu J, Chen M, Wang Z, Luo L, et al. Impact of coronavirus disease 2019 on pulmonary function in early convalescence phase. *Respir Res*. 2020;21:163.
- Daher A, Balfanz P, Cornelissen C, Müller A, Bergs I, Marx N, et al. Follow up of patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): Pulmonary and extrapulmonary disease sequelae. *Respir Med*. 2020;174:106197.
- Zhao Y, Shang Y, Song W, Li Q, Xie H, Xu Q, et al. Follow-up study of the pulmonary function and related physiological characteristics of COVID-19 survivors three months after recovery. *EClinicalMedicine*. 2020;25:100463.
- Huang C, Huang L, Wang Y, Li X, Ren L, Gu X, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet*. 2021;397:220–32.
- Rogliani P, Calzetta L, Coppola A, Puxeddu E, Sergiacomi G, D'Amato D, et al. Are there pulmonary sequelae in patients recovering from COVID-19? *Respir Res*. 2020;21:286.
- Tabatabaei SMH, Rajebi H, Moghaddas F, Ghasemiadl M, Talari H. Chest CT in COVID-19 pneumonia: what are the findings in mid-term follow-up? *Emerg Radiol*. 2020;27:711–9.
- ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166:111–7.
- Van den Borst B, Peters JB, Brink M, Schoon Y, Bleeker-Rovers C, Schers H, et al. Comprehensive health assessment three months after recovery from acute COVID-19. *Ann Med*. 2020:1–14.
- Rabin R, Charro Fd. EQ-SD: a measure of health status from the EuroQol Group. *Ann Med*. 2001;33:337–43.
- Van der Sar - van der Brugge S, Talman S, Boonman-de Winter LJM, De Mol M, Hoefman E, Van Etten RW, et al. Pulmonary function and health-related quality of life after COVID-19 pneumonia. *Respir Med*. 2021;176:106272.
- Ware JE, Sherbourne CD. The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36): I Conceptual Framework and Item Selection. *Med Care*. 1992;30:473–83.
- Huang L, Zhao P, Tang D, Zhu T, Han R, Zhan C, et al. Cardiac Involvement in Patients Recovered From COVID-2019 Identified Using Magnetic Resonance Imaging. *JACC Cardiovascular imaging*. 2020;13:2330–9.
- Puntmann VO, Carej ML, Wieters I, Fahim M, Arendt C, Hoffmann J, et al. Outcomes of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Patients Recently Recovered From Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020;5:1265–73.
- Rajpal S, Tong MS, Borchers J, Zareba KM, Obariski TP, Simonetti OP, et al. Cardiovascular Magnetic Resonance Findings in Competitive Athletes Recovering From COVID-19 Infection. *JAMA Cardiol*. 2021;6:116–8.
- Małek ŁA, Marczak M, Miłosz-Wieczorek B, Konopka M, Braksator W, Drygas W, et al. Cardiac involvement in consecutive elite athletes recovered from COVID-19: A magnetic resonance study. *J Magn Reson Imaging*. 2021;53:1723–9. <http://dx.doi.org/10.1002/jmri.27513>.
- Zubair AS, McAlpine LS, Gardin T, Farhadian S, Kuruvilla DE, Spudich S. Neuro-pathogenesis and Neurologic Manifestations of the Coronaviruses in the Age of Coronavirus Disease 2019: A Review. *JAMA Neurol*. 2020;77:1018–27.

27. Tong JY, Wong A, Zhu D, Fastenberg JH, Tham T. The Prevalence of Olfactory and Gustatory Dysfunction in COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2020;163:3–11.
28. Nguyen NN, Hoang VT, Lagier J, Raoult D, Gautret P. Long-term persistence of olfactory and gustatory disorders in COVID-19 patients. *Clin Microbiol Infect.* 2021;S1198–743X:30781–3.
29. Yamakawa M, Kuno T, Mikami T, Takagi H, Gronseth G. Clinical Characteristics of Stroke with COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2020;29:105288.
30. Fuentes B, Alonso de Leciana M, García-Madróna S, Díaz-Otero F, Aguirre C, Calleja P, et al. Stroke Acute Management and Outcomes During the COVID-19 Outbreak: A Cohort Study From the Madrid Stroke Network. *Stroke.* 2021;52:552–62.
31. Zhao J, Li H, Kung D, Fisher M, Shen Y, Liu R. Impact of the COVID-19 Epidemic on Stroke Care and Potential Solutions. *Stroke.* 2020;51:1996–2001.
32. Abu-Rumeileh S, Abdelhak A, Foschi M, Tuman H, Otto M. Guillain-Barré syndrome spectrum associated with COVID-19: an up-to-date systematic review of 73 cases. *J Neurol.* 2021;268:1133–70.
33. Liotta EM, Batra A, Clark JR, Shlobin NA, Hoffman SC, Orban ZS, et al. Frequent neurologic manifestations and encephalopathy-associated morbidity in COVID-19 patients. *Ann Clin Transl Neurol.* 2020;7:2221–30.
34. McClafferty B, Umer I, Fye G, Kepko D, Kalayanamitra R, Shahid Z, et al. Approach to critical illness myopathy and polyneuropathy in the older SARS-CoV-2 patients. *J Clin Neurosci.* 2020;79:241–5.
35. Bagnato S, Boccagni C, Marino G, Prestandrea C, D'Agostino T, Rubino F. Critical illness myopathy after COVID-19. *Int J Infect Dis.* 2020;99:276–8.
36. Daia C, Scheau C, Neagu G, Andone I, Spanu A, Popescu C, et al. Nerve conduction study and electromyography findings in patients recovering from COVID-19—Case report. *Int J Infect Dis.* 2021;103:420–2.
37. Kotfis K, Williams Roberson S, Wilson JE, Dabrowski W, Pun BT, Ely EW. COVID-19: ICU delirium management during SARS-CoV-2 pandemic. *Critical Care.* 2020;24:176.
38. Carvalho PMDM, Moreira MM, De Oliveira MNA, Landim JMM, Neto MLR. The psychiatric impact of the novel coronavirus outbreak. *Psychiatry Res.* 2020;286:112902.
39. Taquet M, Luciano S, Geddes JR, Harrison PJ. Bidirectional associations between COVID-19 and psychiatric disorder: retrospective cohort studies of 62 354 COVID-19 cases in the USA. *Lancet Psychiatry.* 2021;8:130–40.
40. Taquet M, Geddes JR, Husain M, Luciano S, Harrison PJ. 6-month neurological and psychiatric outcomes in 2367379 survivors of COVID-19: a retrospective cohort study using electronic health records. *Lancet Psychiatry.* 2021;8:416–27.
41. Wang C, Pan R, Wan X, Tan Y, Xu L, McIntyre RS, et al. A longitudinal study on the mental health of general population during the COVID-19 epidemic in China. *Brain Behav Immun.* 2020;87:40–8.
42. Santabàrbara J, Lasheras I, Lipnicki DM, Bueno-Notivol J, Pérez-Moreno M, López-Antón R, et al. Prevalence of anxiety in the COVID-19 pandemic: An updated meta-analysis of community-based studies. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2021;109:110207.
43. Bueno-Notivol J, Gracia-García P, Olaya B, Lasheras I, López-Antón R, Santabàrbara J. Prevalence of depression during the COVID-19 outbreak: A meta-analysis of community-based studies. *Int J Clin Health Psychol.* 2021;21:100196.
44. Taylor S, Paluszczek MM, Rachor GS, McKay D, Asmundson GJG. Substance use and abuse COVID-19-related distress, and disregard for social distancing: A network analysis. *Addict Behav.* 2021;114:106754.
45. Zarocostas J. How to fight an infodemic. *Lancet.* 2020;395(10225):676.
46. Lai J, Ma S, Wang Y, Cai Z, Hu J, Wei N, et al. Factors Associated With Mental Health Outcomes Among Health Care Workers Exposed to Coronavirus Disease 2019. *JAMA Netw Open.* 2020;3:e203976.
47. Avila J, Long B, Holladay D, Gottlieb M. Thrombotic complications of COVID-19. *Am J Emerg Med.* 2021;39:213–8.
48. Patell R, Bogue T, Koshy A, Bindal P, Merrill M, Aird WC, et al. Post-discharge thrombosis and hemorrhage in patients with COVID-19. *Blood.* 2020;136:1342–6.
49. Caso F, Costa L, Ruscitti P, Navarini L, Del Puente A, Giacomelli R, et al. Could Sars-coronavirus-2 trigger autoimmune and/or autoinflammatory mechanisms in genetically predisposed subjects? *Autoimmun Rev.* 2020;19:102524.
50. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, Martelli L, Ruggeri M, Ciuffreda M, et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet.* 2020;395:1771–8.
51. Galeotti C, Bayry J. Autoimmune and inflammatory diseases following COVID-19. *Nat Rev Rheumatol.* 2020;16:413–4.
52. Belhadjer Z, Méot M, Bajolle F, Khraiche D, Legendre A, Abakka S, et al. Acute Heart Failure in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in the Context of Global SARS-CoV-2 Pandemic. *Circulation.* 2020;142:429–36.
53. Bhattacharjee S, Banerjee M. Immune Thrombocytopenia Secondary to COVID-19: a Systematic Review. *SN Compr Clin Med.* 2020;19:1–11.
54. Zhang Y, Xiao M, Zhang S, Xia P, Cao W, Jiang W, et al. Coagulopathy and Antiphospholipid Antibodies in Patients with COVID-19. *N Engl J Med.* 2020;382:e38.
55. Singh AK, Singh R. Hyperglycemia without diabetes and new-onset diabetes are both associated with poorer outcomes in COVID-19. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020;167:108382.
56. Hirsch JS, Ng JH, Ross DW, Sharma P, Shah HH, Barnett RL, et al. Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19. *Kidney Int.* 2020;98:209–18.
57. Ng JH, Hirsch JS, Hazzan A, Wanchoo R, Shah HH, Malieckal DA, et al. Outcomes Among Patients Hospitalized With COVID-19 and Acute Kidney Injury. *Am J Kidney Dis.* 2021;77:204–15.
58. Shah W, Hillman T, Playford ED, Hishmeh L. Managing the long term effects of COVID-19: summary of NICE SIGN, and RCGP rapid guideline. *BMJ.* 2021;372:n136.
59. Sudre CH, Murray B, Varsavsky T, Graham MS, Penfold RS, Bowyer RC, et al. Attributes and predictors of Long-COVID: analysis of COVID cases and their symptoms collected by the Covid Symptoms Study App. *Nat Med.* 2021;27:626–31.
60. Ceravolo MG, Arienti C, De Sire A, Andrenelli E, Negrini F, Lazzarini SG, et al. Rehabilitation and COVID-19: the Cochrane Rehabilitation 2020 rapid living systematic review. *Eur J Phys Rehabil Med.* 2020;56:642–51.