

## Una revisión de literatura del síndrome pos-COVID-19

### A literature review about post-COVID-19 syndrome

Edinson José Perilla Portilla<sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0002-8159-0000>

Freddy Elías Perilla Portilla<sup>2,3</sup> <http://orcid.org/0000-0001-5582-7951>

Sandra Rocío Fuentes Corzo<sup>4</sup> <https://orcid.org/0000-0001-8101-7522>

<sup>1</sup>Universidad Autónoma de Bucaramanga. Cúcuta, Colombia.

<sup>2</sup>Universidad Francisco de Paula Santander. Chinacota, Colombia.

<sup>3</sup>Sociedad de Honor de Enfermería Sigma Theta Tau International, Capítulo Upsilon Nu Chinacota. Chinacota, Colombia.

<sup>4</sup>Universidad de Santander. Bucaramanga, Colombia.

\*Autor para la correspondencia: [fperilla1@gmail.com](mailto:fperilla1@gmail.com)

## RESUMEN

**Introducción:** El COVID-19 es una enfermedad vírica que ha generado gran afectación en la salud de la población global. Varios estudios han demostrado que después de dos o tres meses de la infección por coronavirus los pacientes continúan refiriendo sintomatología: la fatiga, la disnea y el dolor de cabeza son los más frecuentes.

**Objetivo:** Exponer información relevante de carácter científico sobre el síndrome pos-COVID.

**Desarrollo:** Se hizo una revisión de la literatura entre noviembre de 2019 y febrero de 2021, que comprendió las fases de planeación, diseño y gestión, análisis, elaboración y formalización. Se realizó la búsqueda estratégica mediante ScienceDirect, PubMed/Medline, NusrginsOvid, SciELO y Google Académico, a través de la combinación de los operadores OR, AND y NOT. Se consideraron textos completos, en español, inglés y portugués, entre 2019 y 2021. Después de realizada

la selección y revisión profunda se obtuvieron 38 artículos que cumplieron con el objetivo planeado, los cuales fueron sometidos a la metodología PRISMA.

**Conclusiones:** Existe un síndrome pos-COVID, el cual se relaciona de forma directa con un proceso de inflamación multisistémico, lo que evidencia síntomas en pacientes después de tres meses de culminado el proceso infeccioso. Entre estos, la fatiga, la disnea y el dolor de cabeza resultan los más frecuentes; además de consecuencias cardíacas, psicológicas y neurobiológicas.

**Palabras clave:** infecciones por coronavirus; SARS-CoV-2; complicaciones; fatiga.

## ABSTRACT

**Introduction:** COVID-19 is a viral disease that has caused great affectation in the health of the global population. Several studies have shown that two to three months after coronavirus infection patients continue to report symptoms, fatigue, dyspnea and headache being the most frequent.

**Objective:** To present relevant scientific information on post-COVID-19 syndrome.

**Development:** A literature review was conducted between November 2020 and February 2021, consisting of the phases of planning, design and management, analysis, elaboration and formalization. The strategic search was carried out using ScienceDirect, PubMed/Medline, NusrginsOvid, SciELO and Google Scholar, through the combination of the Boolean operators OR, AND and NOT. Full texts were considered, in Spanish, English and Portuguese, from 2019 to 2021. After the selection and an in-depth review, 38 articles were obtained that met the set objective, which were processed with the PRISMA methodology.

**Conclusions:** There is a post-COVID-19 syndrome, directly related to a multisystem inflammatory process, which shows symptoms in patients three months after the end of the infectious process. Among these, fatigue, dyspnea and headache are the most frequent, in addition to cardiac, psychological and neurobiological consequences.

**Keywords:** coronavirus infections; SARS-CoV-2; complications; fatigue.

Recibido: 08/06/2021

Aceptado: 04/05/2022

## Introducción

A finales de 2019, el sistema de salud en Wuhan, China, proporcionó informes de pacientes con neumonía grave de etiología desconocida. Posteriormente, los investigadores chinos obtuvieron la clasificación de un nuevo coronavirus e hicieron pública la secuencia del gen causante de la enfermedad. Esto llevó a la Organización Mundial de la Salud (OMS) a designar oficialmente el nombre de la nueva enfermedad como “Enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19)”.<sup>(1,2)</sup> Del mismo modo, estudios epidemiológicos preliminares demostraron que la enfermedad se propagaba rápidamente, y se desarrollaba con mayor facilidad en personas entre 30 y 79 años, con una tasa de mortalidad total de 2,3 %.<sup>(3,4)</sup> Dado el alto contagio del virus, su rápida propagación y alta morbilidad, la severidad de complicaciones y mortalidad, es la infección del tracto respiratorio que tiene mayor impacto, por lo que fue declarada pandemia por la OMS.<sup>(5,6)</sup> Esto hizo que se generara un cambio en la forma de sociabilidad en el mundo, al imponerse la necesidad de numerosas medidas restrictivas debido a su alto potencial de contaminación.<sup>(7)</sup>

Entre tanto, la propagación del virus está relacionada con la inhalación o el contacto con las gotitas del paciente.<sup>(8,9)</sup> No hay evidencia suficiente de infección con o sin síntomas clínicos, aerosoles, heces y transmisión vertical. Asimismo, el período de incubación es de 3 a 5 días, con un máximo de 14 días.<sup>(10,11)</sup> De tal modo, los pacientes que atraviesan por esta enfermedad presentan una serie de síntomas que se hacen importantes en la salud de la persona.<sup>(12)</sup> Entre las principales manifestaciones que se destacan en el curso de la infección por COVID-19 se incluyen: síndrome inflamatorio multisistémico, respuesta cardiovascular, manifestaciones neurológicas y extrapulmonares de la infección, etcétera.<sup>(13,14)</sup>

Además, un estudio publicado por Goërtz y otros<sup>(15)</sup> demostró que después de tres meses de la infección por coronavirus más del 90 % de los pacientes continuaba refiriendo sintomatología, con la fatiga y la disnea como los más reportados. De la misma forma, algunos informes recientes indicaron que, luego de 2 meses del inicio sintomático del cuadro clínico, el 87,4 % persiste con al menos un síntoma y 55 % con al menos tres, donde prevalecen la fatiga (53,1 %), la disnea (43,4 %), el dolor articular (27,3 %) y el dolor torácico (21,7 %).<sup>(16)</sup> Todo esto plantea grandes retos para el seguimiento y la rehabilitación de las personas que consiguen superar la enfermedad.<sup>(17)</sup>

Por lo anterior, la presente investigación tuvo como objetivo exponer información relevante de carácter científico sobre el síndrome pos-COVID.

## Métodos

Se realizó una revisión sistemática de la literatura (RSL) durante enero y febrero de 2021, que se ejecutó en cuatro fases: planeación, diseño y gestión, análisis, y elaboración y formalización. Es importante aplicar la hermenéutica en cada fase de esta metodología para la trascendencia reflexiva.<sup>(18,19)</sup>

Se realizó una búsqueda en las bases de datos ScienceDirect, PubMed/Medline, NusrginsOvid, SciELO y Google Académico. En este sentido, se utilizaron las siguientes palabras clave o descriptores: COVID-19, síndrome pos-COVID-19, síndrome Pos-SARS-CoV-2. Para mejorar el rastreo bibliográfico se utilizaron operadores como AND, OR y NOT; asimismo, se efectuó una búsqueda encadenada a través de las referencias bibliográficas de los artículos encontrados. Para iniciar se llevó a cabo una revisión profunda de los títulos y sus resúmenes para verificar que encajara con el objetivo planteado.

Para la selección de los artículos se tomaron como criterios de inclusión: los documentos publicados en inglés, español y portugués entre 2019 y 2021. Como criterios de exclusión se consideraron los artículos que no aportaban al enfoque de la investigación y aquellos que estuvieran duplicados. Con una revisión rápida del contenido se pudo verificar si estaban en concordancia con los objetivos planteados. Sobre esta base se encontraron artículos que no cumplían con los criterios de inclusión formulados, por lo que finalmente se obtuvieron 38, como puede observarse en la figura 1. Los artículos seleccionados se sometieron a la metodología PRISMA y se creó una matriz que tomó como referencia el esquema propuesto por *Londoño y otros*.<sup>(20)</sup>

Cada autor evaluó de forma independiente el contenido de cada artículo para garantizar la confiabilidad y seguridad del proceso, extrajo contenido relevante de él y lo analizó para construir un catálogo para responder al objetivo planteado.

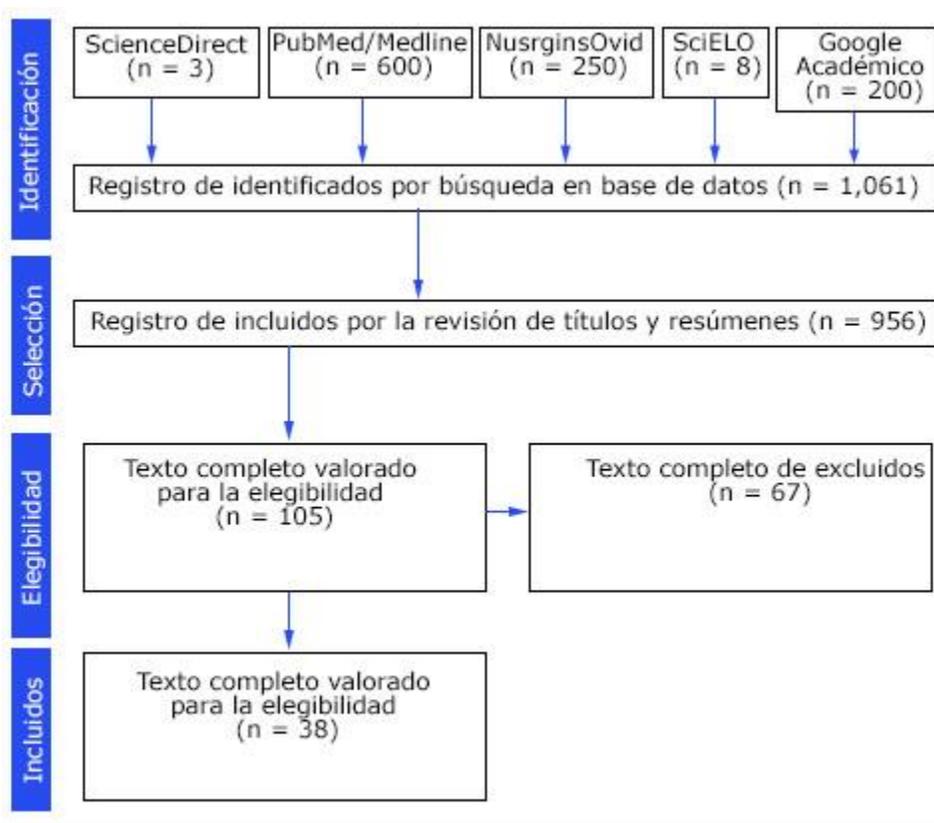


Fig. - Diagrama de flujo del proceso de selección de los artículos que formaron parte del estudio.

## Desarrollo

### Generalidades

En salud se emplea la palabra “síndrome”, que se deriva del griego y significa “que coexisten múltiples síntomas”. Por tanto, el “síndrome pos-COVID” ocurrirá después que la fase aguda de la enfermedad haya culminado y perduren varios síntomas.<sup>(21)</sup> Así, según los resultados de investigaciones, el 35 % de los pacientes tratados de forma ambulatoria y el 87 % de los hospitalizados informaron la persistencia de fatiga, disnea y síntomas neuropsicológicos como muy frecuentes.<sup>(16,22)</sup>

Gran importancia tiene reconocer que la inflamación inducida por neutrófilos y el estado de inflamación sistémica de bajo grado deberían predecir la eventual conversión al síndrome pos-COVID: titulaciones de la prueba de proteína C-reactiva de alta sensibilidad hs-CRP, NE y anticuerpos dirigidos contras las proteínas

mieloperoxidasa (MPO), con sueros NET remanentes.<sup>(23,24)</sup> En ese sentido, la titulación y el seguimiento de varios anticuerpos fortalecerán la exploración cuando aparezcan síntomas o alteraciones biológicas; algunos ejemplos serían: anticuerpos antinucleares como antihistona, anticitoplasma de neutrófilos-ANCA, factor reumatoide y anticuerpos anti-NET-ANETA.<sup>(25,26)</sup>

## Sistema Nervioso Central

La acumulación de citocinas en el sistema nervioso central (SNC) puede provocar síntomas posvirales, debido al paso de citocinas proinflamatorias a través de la barrera hematoencefálica en órganos circunventriculares como el hipotálamo,<sup>(27)</sup> lo que conduce a una disfunción autónoma que se manifiesta de forma aguda como fiebre alta y a largo plazo, desregulación del ciclo sueño/vigilia, disfunción cognitiva y anergia profunda e incesante, todas características de la fatiga crónica/encefalomielitis miálgica (SFC/EM), que se relacionan con los pacientes afectados, ya que estos puede llegar a desarrollar un síndrome viral severo (síndrome pos-COVID-19), un estado a largo plazo de la fatiga crónica que se caracteriza por el agotamiento neuroinmune posesfuerzo.<sup>(28,29,30)</sup>

De igual manera, se sabe que los dolores de cabeza pueden deberse a las infecciones virales extracraneales, las cuales son el principal factor desencadenante de la nicotinamida adenina dinucleótido fosfato reducida (NDPH), además de los eventos vitales estresantes y los procedimientos invasivos como la intubación.<sup>(31)</sup> En el mismo sentido, el dolor de cabeza es un síntoma frecuente asociado a la infección en curso por SARS-CoV-2; sin embargo, se ha observado persistencia del dolor de cabeza, incluso semanas después de la recuperación.<sup>(32)</sup> De este modo, la fisiopatología de la NDPH resulta en gran parte desconocida. No obstante, ciertos estudios creen que el dolor puede deberse a la producción de citocinas y la activación glial persistente, que surgen como respuesta a eventos precipitantes; también, una de las hipótesis manifiesta la afectación del SNC por COVID-19, por lo que se produce una sinergia entre los mecanismos fisiopatológicos.<sup>(33)</sup>

Por otra parte, se han observado las múltiples respuestas inflamatorias posinfecciosas, y algunos ejemplos neurológicos de una respuesta inflamatoria pos-COVID-19 incluyen el síndrome de Guillain-Barré y la encefalomielitis diseminada aguda.<sup>(34)</sup> En la población pediátrica, la manifestación más evidente es una respuesta inflamatoria después de COVID-19. Los niños asintomáticos infectados con SARS-CoV-2 han desarrollado múltiples síndromes inflamatorios sistémicos sin infecciones activas, que se caracterizan por fiebre, marcadores de inflamación

elevados e insuficiencia orgánica o múltiple, que incluso llegan a procesos convulsivos. (35,31)

### Síndrome de activación de mastocitos

Dado que el Síndrome de Activación de Mastocitos (MCAS) constituye una enfermedad inflamatoria crónica multisistémica, es posible que, al menos algunos de los pacientes que antes se pensaba que habían sufrido episodios repetidos de infección por COVID-19, solo hubieran sufrido una infección inicial, seguido tiempo más tarde por un brote sintomático de MCAS intensificado, como, por ejemplo, los síntomas antes mencionados. (36,37)

Por lo anterior, principalmente debido a esta extrema heterogeneidad clínica y al reciente reconocimiento de la existencia de la enfermedad, la mayoría de los pacientes con MCAS permanecen sin diagnosticar y sin tratar; por lo tanto, sus mastocitos (MC) disfuncionales, ya sea que causen enfermedad leve o grave, no están controlados y pueden reaccionar de manera inapropiada al SARS-CoV-2 (cuadro). (38,39)

**Cuadro - Participación de órganos y sistemas en el Síndrome de Activación de Mastocitos**

Sistema de órganos	Síntoma/hallazgo
Constitucional	Fatiga, fiebre, escalofríos, pérdida de peso, aumento de peso.
Oídos, nariz y garganta	Conjuntivitis, rinitis, sinusitis, disosmia/anosmia, tinnitus, pérdida de audición, disgeusia/ageusia, dolor de garganta.
Neurológico	Dolores de cabeza, migrañas, confusión mental, ansiedad, depresión, insomnio, convulsiones.
Cardiovascular	Dolor de pecho, palpitaciones, hipotensión.
Pulmonar	Tos, disnea, sibilancias.
Esofágico	Acidez, disfagia, globo, dolor de pecho.
Estómago	Dispepsia, náuseas, vómitos.
Intestino delgado/colon	Hinchazón, intolerancia a los alimentos, dolor abdominal, diarrea, estreñimiento.
Hepático	Transaminasas elevadas, hepatomegalia.
Linfáticos	Linfadenopatía.

Dermatológico	Enrojecimiento, prurito, urticaria, hemangiomas, nódulos, erupciones cutáneas, alopecia.
Musculoesquelético	Mialgias, artralgias, edema.

*Nota:* Las condiciones resaltadas en letra cursiva también se ven en la infección aguda por COVID-19 y/o el síndrome pos-COVID

## Consecuencias cardiovasculares

Se ha observado que varios pacientes ingresan con dificultades cardiovasculares, pero aún se desconoce si persiste de manera sostenida esta afectación cardíaca en los pacientes después de su recuperación. Sin embargo, varias investigaciones han evidenciado que la resonancia magnética cardíaca (RMC) puede ser el *gold standard* para estos pacientes y así evaluar en ellos la estructura con las técnicas de mapeo, incluidos T1, T2 y el volumen extracelular como herramienta para la evaluación cuantitativa de la fibrosis y el edema difuso de miocardio. <sup>(40,41,42)</sup>

Un ejemplo de esto es el estudio realizado por *Huang* y otros, <sup>(41)</sup> donde se demostró que, al realizar RMC entre los días 36 y 58 desde el comienzo de síntomas, en pacientes que presentaban dolor precordial (12 %), palpitaciones (88 %) y distress torácico (23 %), los resultados de la RMC detectaron hallazgos consistentes en edema, fibrosis y alteración contráctil del ventrículo derecho, sin compromiso del ventrículo izquierdo. Lo anterior coincidió con los datos de un estudio realizado en 100 pacientes con RMC, que evidenció que entre el 60 % y 70 % presentaron después de 2 meses inflamación e injuria miocárdica. <sup>(43)</sup>

## Consecuencias para la salud mental

Los síntomas mentales persistentes en los sobrevivientes de COVID-19, como depresión, ansiedad, síntomas postraumáticos y deterioro cognitivo, pueden estar relacionados con factores psicológicos y daño neurobiológico. Los síntomas neurológicos asociados con COVID-19, como anosmia, ageusia, mareos, dolor de cabeza, pueden durar mucho tiempo después de una afección aguda de COVID-19. <sup>(44)</sup> Por lo tanto, incluso si los pacientes con COVID-19 se recuperan físicamente, resultan vulnerables a problemas de salud mental duraderos. La angustia psicológica a largo plazo y el trastorno de estrés postraumático se desarrollan en más de la mitad de los pacientes que sobreviven a una enfermedad crítica. <sup>(45,46)</sup>

De la misma forma, el impacto neuropsicológico de COVID-19 se ha asociado con diversos grados de depresión, trastornos del sueño y ansiedad. Otro estudio sobre

714 pacientes con COVID-19 en China ha revelado que casi el 97 % de los pacientes mostraban síntomas de trastorno de estrés postraumático severo (TEPT).<sup>(47,48)</sup>

## Consecuencias gastrointestinales

Los datos actuales sugieren que la resolución de la infección por SARS-CoV-2 puede conducir a una disfunción gastrointestinal (GI) persistente que se asemeja a ciertos aspectos del síndrome de trastornos gastrointestinales (IP/FGID) posinflamatorios/funcionales y trastornos de la interacción intestino-cerebro (DGBI).<sup>(49)</sup>

Particularmente, la disbiosis intestinal persistió aun después de la resolución de la infección por COVID-19, lo que sugiere que la perturbación de la microbiota puede contribuir a la persistencia de la disfunción GI y a la generación de síntomas después de la recuperación. De este modo, la disbiosis persistente puede contribuir a mantener un estado crónico de inflamación intestinal de bajo grado, mayor permeabilidad y malabsorción de ácidos biliares, síntomas que se han asociado con dismotilidad intestinal; además, aumento de la percepción sensorial y generación de síntomas en pacientes con TFGID/DGBI.<sup>(50)</sup>

## Conclusiones

Como resultado de la revisión de literatura es posible concluir que existe un síndrome pos-COVID, el cual se relaciona de forma directa con un proceso de inflamación multisistémico, lo que genera secuelas en diferentes sistemas de los pacientes recuperados de la enfermedad, los cuales pueden prevalecer después de tres meses de culminado el proceso infeccioso en su fase aguda, con la fatiga, la disnea y el dolor de cabeza como los más frecuentes.

También se evidencian secuelas a nivel psicológico y neurobiológico, relacionadas con el síndrome postraumático por el cual transcurrió el paciente; se destaca la persistencia de síntomas como: anosmia, ageusia, mareos y dolor de cabeza varios meses después de su recuperación.

Además, el síndrome trae grandes consecuencias cardíacas, como se ha podido determinar mediante el uso de la Resonancia Magnética Cardíaca, en la cual se identifican edema, fibrosis y alteración contráctil, como unas de las secuelas más severas en los pacientes.

Resulta claro que el síndrome pos-COVID constituye un proceso que el personal de salud debe conocer para detectarlo, diagnosticarlo y garantizar el tratamiento cuando sea requerido; pero asimismo debe garantizarse la educación a los pacientes para detectar posibles complicaciones que requieran de la intervención médica, a partir de las repercusiones que se pueden presentar a nivel del SNC y cardíaco.

## Referencias bibliográficas

1. Guo YR, Cao QD, Hong ZS, Tan YY, Chen SD, Jin HJ, *et al.* The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak-an update on the status. *Military Medical Research*. 2020;7(1):11-3. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40779-020-00240-0>
2. Dae-Gyun A, Hye-Jin S, Mi-Hwa K, Sunhee L, Hae-Soo K, Jinjong M, *et al.* Current Status of Epidemiology, Diagnosis, Therapeutics, and Vaccines for Novel Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *J. Microbiol. Biotechnol.* 2020;30(3):313-24. DOI: <http://doi.org/10.4014 / jmb.2003.03011>
3. Liu J, Zheng X, Tong Q, Li W, Wang B, Sutter K, *et al.* Overlapping and discrete aspects of the pathology and pathogenesis of the emerging human pathogenic coronaviruses SARS-CoV, MERS-CoV, and 2019-nCoV. *J Med Virol*. 2020 [access 08/01/2021];92(5):491-4. Available from: <https://umsu.ac.ir/uploads/90.pdf>
4. Riou M, Marcot C, Canuet M, Renaud-Picard B, Chatron E, Porzio M, *et al.* Clinical characteristics of and outcomes for patients with COVID-19 and comorbid lung diseases primarily hospitalized in a conventional pulmonology unit: A retrospective study. *Respiratory Medicine and Research*. 2021;79:100801. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.resmer.2020.100801>
5. Ruiz-Aquino MM, Diaz-Lazo AV, Ortiz-Aguí ML. Creencias, conocimientos y actitudes frente a la COVID-19 de pobladores adultos peruanos en cuarentena social. *Rev Cubana Enferm*. 2020 [acceso 10/01/2021];36(0):1-15. Disponible en: <http://www.revenfermeria.sld.cu/index.php/enf/article/view/4251>
6. Organización Panamericana de la Salud. La OMS caracteriza a COVID-19 como una pandemia. Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud 2020 [acceso 10/01/2021]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/noticias/11-3-2020-oms-caracteriza-covid-19-como-pandemia>

7. da Silva DP, García Suárez JA. Evidencias de la acción de agentes biocidas en la prevención y control de infecciones por coronavirus humanos. *Rev Cubana Enferm.* 2020 [acceso 10/01/2021];36(0). Disponible en: <http://www.revenfermeria.sld.cu/index.php/enf/article/view/3886>
8. Santos Ferreira RB. Víctimas preferidas de COVID-19 en diferentes países según raza/color de la piel. *Rev Cubana Enferm.* 2020 [acceso 10/01/2021];36(0). Disponible en: <http://www.revenfermeria.sld.cu/index.php/enf/article/view/3941>
9. Deng SQ, Peng HJ. Characteristics of and public health responses to the coronavirus disease 2019 outbreak in China. *J Clin Med.* 2020;9(2):575. DOI: <http://doi.org/10.3390/jcm9020575>
10. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature.* 2020;579(7798):270-3. DOI: <http://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>
11. Chan JFW, Yuan S, Kok KH, To KK, Chu H, Yang J, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *The Lancet.* 2020;395(10223):514-23. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30154-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30154-9)
12. Chilán Pincay A, Chong Lo L, Ling Salazar V, Muñoz Barberán M. Consecuencias a largo plazo en pacientes con infección por SARS-CoV-2: Síndrome Post Covid-19. *SERIE.* 2021 [acceso 3/02/2021];14(2):51-3. Disponible en: <https://publicaciones.uci.cu/index.php/serie/article/view/739>
13. Bustos B.R. Pediatric multisystem inflammatory syndrome associated with SARS-CoV-2. *Rev. chil. pediatr.* 2020;91(4):646-647. DOI: <http://dx.doi.org/10.32641/rchped.v91i4.2616>
14. Orozco-Hernández JP, Marin-Medina DS & Sánchez-Duque. Manifestaciones neurológicas de la infección por SARS-CoV-2. *Semergen.* 2020;46(Suppl 1):106-8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.semereg.2020.05.004>
15. Goërtz YM, Van Herck M, Delbressine JM, Vaes AW, Meys R, Machado F, et al. Persistent symptoms 3 months after a SARS-CoV-2 infection: the post-COVID-19 syndrome? *ERJ open research.* 2020;6(4). DOI: <http://doi.org/10.1183/23120541.00542-2020>
16. Carfì A, Bernabei R, Landi F. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *Jama.* 2020;324(6):603-5. DOI: <http://doi.org/10.1001/jama.2020.12603>

17. Acosta R, Rodríguez I, Solís M, Torres R, García C. Rehabilitación post COVID-19: un desafío vigente. *Rev. méd. Chile.* 2020;148(10):1531-2. DOI: <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872020001001531>
18. Ayala D, Espinoza TM. Utilidad de la simulación clínica para lograr competencias en estudiantes de enfermería en tiempos de COVID-19. *Rev Cubana Enferm.* 2020 [acceso 15/01/2021];36(0). Disponible en: <http://www.revenfermeria.sld.cu/index.php/enf/article/view/3946>
19. Gómez Vargas M, Vargas MG, Higueta CG, Muñoz DAJ. El estado del arte: una metodología de investigación. *Rev Colomb Cienc Soc.* 2015;6(2):423-42. DOI: <https://doi.org/10.21501/22161201.1469>
20. Londoño OL, Maldonado LF, Calderón LC. Guías para construir estados del arte 1 Ed. Bogotá: International Corporation of Networks of Knowledge; 2016. Disponible en: <https://iconk.org/docs/guiaaea.pdf>
20. Lamprecht B. Gibt es ein Post-COVID-Syndrom?. *Der Pneumologe.* 2020;17:398-405. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10405-020-00347-0>
21. Tenforde MW, Kim SS, Lindsell CJ, Billig Rose E, Shapiro NI, Files D, *et al.* Duration and Risk Factors for Delayed Return to Usual Health Among Outpatients with COVID-19 in a Multistate Health Care Systems Network-United States, Morbidity and mortality weekly report. 2020;69(30):993-8. DOI: <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6930e1>
22. An Dam LS, Kraaij T, Kamerling SWA, Bakker JA, Scherer UH, Rabelink TJ, *et al.* Intrinsically Distinct Role of Neutrophil Extracellular Trap Formation in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis Compared to Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71(12):2047-58. DOI: <https://doi.org/10.1002/art.41047>
23. Sawadogo SA, Dighero-Kemp B, Ouédraogo DD, Hensley L, Sakandé, J. How NETosis could drive “Post-COVID-19 syndrome” among survivors. *Immunology letters.* 2020;228:35-7. DOI: <https://dx.doi.org/10.1016%2Fj.imlet.2020.09.005>
24. Desilles JP, Gregoire C, Le Cossec C, Lambert J, Mophawe O, Losser MR, *et al.* Efficacy and safety of aerosolized intra-tracheal dornase alfa administration in patients with SARS-CoV-2-induced acute respiratory distress syndrome (ARDS): a structured summary of a study protocol for a randomised controlled trial. *Trials.* 2020;21(1):1-3. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13063-020-04488-8>
25. Carvelli J, Demaria O, Vély F, Batista L, Benmansour NC, Fares J. *et al.* E. Association of COVID-19 inflammation with activation of the C5a-C5aR1 axis. *Nature.* 2020;588:146-50. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2600-6>

26. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Song H, *et al.* Genomic characterization and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020;395(10224):565-74. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30251-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30251-8)
27. Perrin R, Riste L, Hann M, Walther A, Mukherjee A, Heald A. Into the looking glass: Post-viral syndrome post COVID-19. *Med Hypotheses*. 2020;144:110055. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.110055>
28. Garg P, Arora U, Kumar A, Wig N. The “post-COVID” syndrome: How deep is the damage? *Journal of medical virology*. 2020;93(2):673-4. DOI: <https://doi.org/10.1002/jmv.26465>
29. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, *et al.* Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054-62. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
30. Liu J, de Luca R, Mello H, Barcellos I. Post-COVID-19 Syndrome? New daily persistent headache in the aftermath of COVID-19. *Arq. Neuro-Psiquiatr*. 2020;78(11):753-4. DOI: <https://doi.org/10.1590/0004-282x20200187>
31. Sampaio PA, Voss L. Persistent headache and persistent anosmia associated with COVID-19. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2020;60(8):1797-9. DOI: <https://dx.doi.org/10.1111%2Fhead.13941>
32. Yamani N, Olesen J. New daily persistent headache: a systematic review on an enigmatic disorder. *The journal of headache and pain*. 2019;20(1):1-9. DOI: <https://doi.org/10.1186/s10194-019-1022-z>
33. Chan M, Han SC, Kelly S, Tamimi M, Giglio B, Lewis A. A case series of Guillain-Barré Syndrome following Covid-19 infection in New York. *Neurology: Clinical Practice*. 2020;11(4):576-8. DOI: <https://doi.org/10.1212/CPJ.0000000000000880>
34. Carroll E, Neumann H, Aguero-Rosenfeld ME, Lighter J, Czeisler BM, Melmed K, *et al.* Post-COVID-19 inflammatory syndrome manifesting as refractory status epilepticus. *Epilepsia*. 2020;61(10):135-9. DOI: <https://doi.org/10.1111/epi.16683>
35. Novi G, Rossi T, Pedemonte E, Saitta L, Rolla C, Roccatagliata L, *et al.* Acute disseminated encephalomyelitis after SARS-CoV-2 infection. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2020;7(5). DOI: <https://doi.org/10.1212/nxi.0000000000000797>
36. Kempuraj D, Selvakumar GP, Ahmed ME, Raikwar SP, Thangavel R, Khan A, *et al.* COVID-19, mast cells, cytokine storm, psychological stress, and

neuroinflammation. *The Neuroscientist*. 2020;26(5-6):402-14. DOI: <https://doi.org/10.1177/1073858420941476>

37. Afrin LB, Weinstock LB, Molderings GJ. Covid-19 hyperinflammation and post-Covid-19 illness may be rooted in mast cell activation syndrome. *International journal of infectious diseases*. 2020;100:327-32. DOI: <https://dx.doi.org/10.1016%2Fj.ijid.2020.09.016>

38. Spagnolo P, Balestro E, Aliberti S, Coconcelli E, Biondini D, Della Casa G, *et al*. Pulmonary fibrosis secondary to COVID-19: a call to arms?. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2020;8(8):750-2. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30222-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30222-8)

39. Bono JOE., Barcudi R. Daño residual cardiovascular post-COVID. *Rev Fed Arg Cardiol*. 2020 [acceso 15/02/2021];49(4):129-32. Disponible en: <https://www.fac.org.ar/revista/volumen/49/numero/4/38/38.pdf>

40. Alfonso O, Aylen A, Marcos Y, Rodríguez L, Martínez A, Kenia K, *et al*. Relación entre electrocardiograma y resonancia magnética cardíaca en la topografía del infarto de miocardio previo. *CorSalud*. 2021 [acceso 15/02/2021];14(1). Disponible en: <http://www.revcorsalud.sld.cu/index.php/cors/article/view/686>

41. 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. *Cardiovascular Imaging*. 2020;13(11):2330-9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2020.05.004>

42. Puntmann VO, Carerj 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 cardiology*. 2020;5(11):1265-73. DOI: <https://dx.doi.org/10.1001%2Fjamacardio.2020.3557>

43. Sher L. Post-COVID syndrome and suicide risk. *QJM*. 2021;114(2):95-8. DOI: <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcab007>

44. Jiang DH, McCoy RG. Planning for the Post-COVID Syndrome: How Payers Can Mitigate Long-Term Complications of the Pandemic. *J GEN INTERN MED*. 2020;35:3036-9. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11606-020-06042-3>

45. Quintero J, Mora F, Rodriguez-Quiroga A, Alvarez de Mon MA, Lopez-Ibor MI. Post-COVID Mental Health. *Actas Españolas de Psiquiatría*. 2020 [acceso 15/02/2021];48(2):96-8. Disponible en: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=mexx&NEWS=N&N=32463917>

46. Junhua M, Qi Z, Xue G, Lijuan L, Zhongwen Z, Jing W. Analysis of psychological and sleep state of medical stuff with novel coronavirus pneumonia. *Herald Med.* 2020;39(3):345-9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jns.2020.117179>
47. Wijeratne T, Crewther S. Post-COVID 19 Neurological Syndrome (PCNS); a novel syndrome with challenges for the global neurology community. *Journal of the neurological sciences.* 2020;419:117-79. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jns.2020.117179>
48. Schmulson M, Ghoshal Uday C, Barbara G. Managing the Inevitable Surge of Post-COVID-19 Functional Gastrointestinal Disorders. *The American Journal of Gastroenterology.* 2021;116(1):4-7. DOI: <http://doi.org/10.14309/ajg.0000000000001062>
49. Deshmukh V, Motwani R, Kumar A, Kumari C, Raza K. Histopathological observations in COVID-19: a systematic review. *Journal of Clinical Pathology.* 2021;74(2):76-83. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/jclinpath-2020-206995>
50. Zuo T, Zhang F, Lui GC, Yeoh YK, Li AY, Zhan H, *et al.* Alterations in gut microbiota of patients with COVID-19 during time of hospitalization. *Gastroenterology.* 2020;159(3):944-55. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.05.048>

### Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.