

La COVID-19 posterior a la fase aguda

Robert A. Chirimelli Velásquez, Elizabeth Hernández Maurice

Recibido: Noviembre 2022

Aceptado: Enero 2023

Objetivo: Describir las manifestaciones clínicas en pacientes con COVID-19 posterior a la fase aguda. **Métodos:** Se trata de un estudio observacional descriptivo, se colectaron datos de pacientes que presentaron diagnóstico de COVID-19 al menos 4 semanas previas a la inclusión en el estudio, tanto en las salas de hospitalización como de manera ambulatoria. **Resultados:** la población estudiada estuvo conformada por 220 pacientes de los cuales 61,8% fueron mujeres, el grupo etario más frecuente fue de 19 a 29 años, 41,8% presentaron algún tipo de comorbilidad, la más frecuente fue obesidad; posterior a las cuatro semanas el 80,5% de los pacientes persistió con síntomas; los más frecuentes fueron: astenia 33,2%, seguida de disnea en 34,5%. Los pacientes que presentaron mayor frecuencia de síntomas prolongados fueron mujeres (87,5%), pacientes de 70 años o más (100%), los pacientes con comorbilidades (87,1%), principalmente diabetes (100%), e hipertensión (92,1%). La presencia de enfermedad moderada-grave (hospitalización y/o oxigenoterapia) se asoció a mayor porcentaje de sintomatología posterior a la fase aguda en 89,5%. **Conclusión:** COVID prolongado es una afectación multisistémica que puede ocurrir hasta en más del 80% de los pacientes posterior a la COVID-19; entre los factores que pudieran estar asociados son el sexo femenino, la edad, comorbilidades como diabetes, además de la severidad de la fase aguda;

la temporalidad es variable presentando mayor sintomatología en los primeros 2 meses.

Palabras clave: COVID-19; COVID prolongado; COVID post-agudo; SARS-CoV-2.

Abstract COVID-19 after the acute phase.

Chirimelli Velásquez Robert Alejandro, Hernández Maurice Elizabeth

Objective: To describe the clinical manifestations in patients with COVID-19 after the acute phase. **Methods:** This is a descriptive observational study, where data were collected from patients who presented a diagnosis of COVID-19 at least 4 weeks prior to inclusion in the study, both in hospitalization rooms and on an outpatient basis. **Results:** the studied population consisted of 220 patients, of whom 61.8% were women, the most frequent age group was 19 to 29 years, 41.8% presented some type of comorbidity, the most frequent being obesity; After four weeks, 80.5% of the patients persisted with symptoms, the most frequent were: general symptoms such as asthenia 33.2%, followed by respiratory symptoms such as dyspnea in 34.5%. The patients who presented a higher frequency of prolonged symptoms were women (87.5%), patients aged 70 years or older (100%), patients with comorbidities (87.1%), mainly diabetes (100%), and hypertension (92.1%). The presence of moderate-severe disease (hospitalization and/or oxygen therapy) was associated with a higher percentage of symptoms after the acute phase in 89.5%. **Conclusions:** Prolonged COVID is a multisystem affection that can occur in more than 80% of patients after COVID-19; among the factors that

* Hospital Universitario de Caracas, Servicio de Medicina Interna, Distrito Capital, Venezuela

* Correo: Robertchirimelli@gmail.com

could be associated are female gender, age, comorbidities such as diabetes, in addition to severity of the acute phase, the temporality is variable, presenting moresymptoms in the first 2 months.

Key words: COVID-19; Long COVID; Post-acute COVID-19; SARS-CoV-2.

Introducción

El nuevo virus coronavirus tipo 2 responsable del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2) ha dado lugar a una pandemia mundial de enfermedad por coronavirus 2019 (la COVID-19). Los casos clásicos de COVID-19 agudo se caracterizan por síntomas respiratorios, fiebre y manifestaciones gastrointestinales; sin embargo, los pacientes pueden presentar una amplia gama de síntomas, incluidos afecciones neurológicas, lo que sugiere la participación del sistema nervioso central (SNC). Los casos agudos de COVID-19 varían en duración y gravedad, muchos pacientes son asintomáticos, mientras que otros requieren hospitalización. En general, un caso promedio de COVID-19 dura entre 1 y 4 semanas,¹ por lo que la fase aguda de esta entidad se establece como un periodo menor de 4 semanas desde el inicio de la enfermedad.

Planteamiento del problema.

A medida que la pandemia mundial de COVID-19 ha progresado, ha surgido evidencia de que algunos pacientes están experimentando síntomas y complicaciones multiorgánicas prolongadas, más allá del período inicial de infección y de la enfermedad aguda. La lista de síntomas nuevos y persistentes informados por los pacientes es extensa e incluye tos crónica, dificultad para respirar, opresión torácica, disfunción cognitiva y fatiga extrema.²

Es evidente que algunos pacientes experimentan estos síntomas semanas y meses posteriores a la aparición de la COVID-19, esta entidad no se ha identificado con una terminología exacta variando desde "COVID prolongado", "síndrome COVID crónico" a "síndrome post-COVID" o "COVID-19 post-agudo", debido a la duración de los síntomas hasta 7 meses no es recomendable utilizar la termi-

nología de COVID post-agudo.³

El término "COVID prolongado" se utiliza para describir la enfermedad en personas que se han recuperado de la COVID-19, pero que aún informan efectos duraderos de la infección o han tenido los síntomas habituales durante mucho más tiempo de lo esperado.⁴

La Guía publicada por el Instituto Nacional para la Excelencia en la Salud y la Atención (NICE), la Red Escocesa de Pautas Intercolegiales y el Colegio Real de Médicos Generales (RCGP), ha definido el COVID prolongado como signos y síntomas desarrollados durante o después de una enfermedad compatible con COVID-19 y que continúan por más de cuatro semanas, que no se explican por diagnósticos alternativos.⁵

Se han descrito criterios que permiten clasificar a COVID prolongado en tres categorías, COVID prolongado confirmado: pacientes con diagnóstico positivo de SARS-CoV-2 con reacción en cadena de polimerasa con transcripción inversa en tiempo real (PCR-RT) y/o prueba positiva de anticuerpos contra el SARS-CoV-2. Probable: son pacientes con presencia de síntomas consistentes con COVID-19, con PCR-RT negativa y/o prueba de anticuerpos, con o sin signos radiológicos positivos, pero con contacto con caso confirmado/sospechado de COVID-19 a las 2 semanas previas al inicio de los síntomas. Posible: presencia de síntomas compatibles con la COVID-19, con PCR-RT 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.⁶

Justificación e importancia

A pesar de los numerosos reportes de COVID prolongado, se sabe poco sobre la prevalencia de esta entidad, factores de riesgo relacionados o si existe actualmente una manera de predecir el curso de la misma; es bien conocido que los pacientes hospitalizados con la COVID-19 presentan fatiga y disnea duradera, sin embargo estos pacientes representan la menor proporción de casos; por el contrario en los pacientes con

LA COVID-19 POSTERIOR A LA FASE AGUDA

COVID-19 leve, aquellos pacientes no hospitalizados, se cuenta con pocos estudios que reportan los síntomas,⁷ por lo que es fundamental realizar estudios que permitan la recolección de las manifestaciones clínicas, y determinen la temporalidad de estos síntomas independientemente del grado de severidad de la enfermedad.

Profesionales e investigadores de la salud están en discusión de como rehabilitar a los pacientes con COVID prolongado que presentan una plétora de presentación clínica, por lo tanto, se busca una mayor comprensión de la fase de convalecencia, definir frecuencia, comprender el espectro y gravedad de las manifestaciones clínicas observadas en estos pacientes con COVID prolongado.⁸

Antecedentes.

Las secuelas de COVID-19, pueden variar desde leves en términos de fatiga, hasta formas graves que requieren oxigenoterapia a largo plazo y trasplante de pulmón debido a fibrosis pulmonar, además de anomalías cardíacas significativas y enfermedad cerebrovascular; esto produce un deterioro significativo en la calidad de la salud de los pacientes.⁹ Varios estudios han informado que alrededor del 70-80% de los pacientes que se recuperaron de COVID-19 presentan persistencia de al menos 1 o más síntomas, incluso después de haber sido declarados libres de COVID.¹⁰

En un estudio prospectivo y longitudinal de 958 pacientes que se encontraban en fase convalesciente con COVID-19 leve en el Hospital Universitario de Colonia en Alemania se evidenció la presencia de síntomas persistentes en 12,8% de los pacientes.³

Hay estudios que han reportado que 60 días posteriores al inicio de los síntomas, solo 13% los pacientes previamente hospitalizados están libres de síntomas, 32% presentaban al menos 1 síntoma y 55% tenían 3 o más síntomas, también los pacientes con enfermedad leve, que permanecieron en casa, han reportado presencia de síntomas persistentes incluso semanas posterior al inicio.¹¹

Se ha descrito que la proporción de pacientes

con COVID-19 sintomático que presentaron síntomas prolongados son considerables, independientemente del umbral que se tenga en cuenta para determinar COVID prolongado a menudo más de 4 semanas o más de 8 semanas y se ha evidenciado que las personas que tienden a desarrollar COVID prolongado son aquellas mayores, sexo femenino y más propensos a requerir evaluación hospitalaria.³

En una revisión sistemática que agrupó 25 estudios observacionales, la frecuencia de COVID prolongado varió de 4,7% a 80% en las cohortes seguidas, y las manifestaciones clínicas más prevalentes fueron dolor torácico, fatiga, disnea, tos y producción de esputo. La temporalidad utilizada para definir COVID-19 prolongado varió de 3 a 24 semanas después de la fase aguda y/o el alta hospitalaria. Se consideró que la edad avanzada, el sexo femenino, un elevado número de comorbilidades, un estado clínico grave, el ingreso hospitalario y la suplementación con oxígeno en la fase aguda estaban relacionados con el COVID-19 prolongado. Sin embargo, ninguno de los estudios evaluó la duración de los signos / síntomas persistentes.⁸

En un estudio, realizado mediante búsqueda en redes sociales de los síntomas persistentes que aparecen con más frecuencia en pacientes recuperados de la COVID-19, los síntomas más prevalentes eran malestar y fatiga, seguido de disnea, dolor torácico inespecífico, taquicardia, insomnio y tos. Varios de estos síntomas son manifestaciones extrapulmonares de la enfermedad. Algunos autores han señalado la afectación prolongada multiorgánica en pacientes jóvenes de bajo riesgo (66% de afectación en un órgano, 25% en varios).¹²

La afectación hematológica más reportada que podemos encontrar en pacientes con la COVID-19 a nivel paraclínico es una marcada linfopenia, presente entre el 67% y el 90% de los pacientes ingresados. Dicha linfopenia afecta tanto a los linfocitos T CD4+ como a los CD8+, y su presencia se ha asociado a mayor gravedad de la enfermedad.¹⁰

En cuanto a estas manifestaciones clínicas hematológicas, la más importante, y en ocasiones dramática, es la enfermedad tromboembólica.

Además de la disfunción endotelial ya conocida y la respuesta inflamatoria, el tromboembolismo venoso (TEV) se ve favorecido por factores como la inmovilidad en cama en los pacientes ingresados, o condiciones previas del paciente (hipertensión arterial, diabetes, enfermedad renal, factores genéticos, etc.); no solo hay riesgo para TEV, también hay riesgo de microtrombosis que condiciona enfermedad cerebrovascular (ECV), tromboembolismo pulmonar agudo (TEP) y mayor riesgo de infarto agudo de miocardio.¹²

Uno de los órganos más afectados es el corazón. Se ha reportado daño miocárdico con elevación de biomarcadores cardíacos hasta en el 30% de los pacientes hospitalizados (50% entre los que presentaban enfermedad cardiovascular previa). Se ha constatado que a mayor elevación de la troponina hay un peor pronóstico. Se desconoce hasta qué punto el daño miocárdico se debe a infarto de miocardio, a miocarditis o a la combinación de hipoxia, trombosis microvascular e inflamación sistémica que se observa en los pacientes de COVID-19 grave.¹²

La COVID-19 puede determinar alteraciones psicológicas y psiquiátricas, desde afectación del sistema nervioso central hasta repercusiones de la situación de temor y confinamiento padecidas. En la fase aguda, el cuadro psiquiátrico más común es el delirio, más frecuente en pacientes graves que requieren ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), aunque también se han descrito en algunas personas cuadros de psicosis. A medio y largo plazo, se ha asociado la COVID-19 con bajo estado de ánimo, desesperanza, ansiedad, depresión y cuadros de estrés postraumático.¹³

Se ha descrito disfunción musculoesquelética debido a la acción del SARS-CoV-2, por su efecto directo sobre las células musculares y nerviosas, o por las consecuencias de las alteraciones sistémicas desencadenadas (alteraciones inmunitarias, hipercoagulabilidad, daño mediado por citoquinas). En segundo lugar, el ingreso prolongado provoca un importante desacondicionamiento muscular con atrofia. Por último, el uso de corticoides como tratamiento puede condicionar la aparición de miopatía.

También las articulaciones se ven afectadas, ya sea por daño directo o indirecto por el virus, o por la inmovilidad prolongada.¹⁴

Es importante destacar la presencia de disautonomía en estos pacientes, que se caracteriza por el fracaso o el aumento de las actividades de los componentes simpático o parasimpático en el Sistema nervioso autónomo (SNA). La disautonomía muestra numerosos síntomas clínicos, como fatiga, presión arterial lábil, hipotensión ortostática, disfunción en la variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC), aparición de impotencia sexual, disfunción de la vejiga y daños en las funciones intestinales.¹⁵

Algunas etiologías pueden explicar la disautonomía en pacientes con COVID prolongado, incluido el neurotropismo, hipoxia y la inflamación. Sin embargo, no está claro si la disautonomía asociada con el COVID-19 prolongado resulta directamente de la vía del daño autonómico del virus o de procesos inmunomediados postinfecciosos.¹⁵

Se han evidenciado pacientes con síntomas debilitantes después de infecciones virales, como la COVID-19 donde posterior a la infección se evidencia la presencia de síndromes de intolerancia ortostática. Los síndromes de intolerancia ortostática incluyen hipotensión ortostática, síncope vasovagal y síndrome de taquicardia ortostática postural. Se estipula que algunos síntomas de COVID prolongado pueden estar relacionados con una alteración del sistema nervioso autónomo mediada por virus o por mecanismos inmunitarios, lo que da como resultado síndromes de intolerancia ortostática transitoria o de largo plazo.¹⁶

Se ha reportado en varios estudios la presencia de ansiedad y depresión en pacientes con COVID prolongado o con COVID-19 posterior a la fase aguda, el estudio trasversal de Prieto M y col, con 54% de síntomas neuropsiquiátricos, en pacientes posterior a la fase aguda.¹⁷

Marco Teórico

Las denominadas condiciones post-COVID son una amplia gama de problemas de salud nuevos,

LA COVID-19 POSTERIOR A LA FASE AGUDA

recurrentes o continuos que las personas experimentan después de infectarse con el SARS-CoV-2. La mayoría de las personas con COVID-19 mejoran entre unos pocos días y unas pocas semanas después de la infección, por lo que a las cuatro semanas después de la infección, posterior a la fase aguda, es el comienzo del momento en que se pueden identificar por primera vez las condiciones posteriores a la COVID, cualquiera persona que haya sido infectado puede experimentar condiciones posteriores a la COVID-19.¹⁸

Sobre la etiopatogenia, la evidencia es muy limitada, además del daño orgánico a largo plazo, que no está siempre presente en pacientes con enfermedad leve en la fase aguda, se postula que los mecanismos fisiopatológicos que involucran la fase aguda de la enfermedad contribuyen a la sintomatología prolongada, se propone en estos pacientes como mecanismos probables la persistencia del virus en el organismo originando infección latente, la presencia de la respuesta inmunitaria desregulada provocando alteración de la coagulación, autoinmunidad, fibrosis y alteraciones metabólicas. Por lo que la COVID prolongada no puede atribuirse a 1 solo mecanismo pudiendo estar asociada a múltiples mecanismos fisiopatológicos entrelazados entre sí.¹⁹

En cuanto a las características de los casos de COVID prolongado, la frecuencia después de la fase aguda es variable de acuerdo a estudios, pudiendo ubicarse desde 10 a 35%, incluso otro estudio reporta una frecuencia del 65%. En diferentes estudios se encuentra la fatiga como el síntoma más frecuente, otro síntoma frecuentemente reportado es la disnea, además se ha evidenciado que los pacientes con COVID prolongado la sintomatología puede influir en sus actividades, dificultando el trabajo y el funcionamiento diario.²⁰

La presencia de comorbilidades se ha asociado a peores resultados en la fase aguda de la COVID-19, específicamente la diabetes, a su vez la COVID-19 se ha asociado con hiperglicemia de nueva aparición y descompensación aguda de la diabetes, además de la hiperglicemia iatrogénica inducida por el tratamiento con glucocorticoides, se ha propuesto que seguido de la infección, el estado inflamatorio

causado y el daño viral directo e indirecto del virus sobre las células beta pancreáticas genera déficit de secreción y resistencia a la insulina, se desconoce si esta diabetes de nueva aparición es posterior a la infección o es una diabetes desenmascarada preexistente, actualmente no se conoce la duración exacta de la diabetes posterior a la COVID-19.²¹

En los últimos dos años, se han desarrollado varias vacunas para el SARS-CoV-2. Aunque las vacunas no previenen la infección, suprimen significativamente la morbilidad y la mortalidad, por lo que la inmunización previa pudiera prevenir la sintomatología prolongada. Dos estudios recientes compararon los síntomas prolongados de la COVID-19 entre pacientes no vacunados y pacientes vacunados en Israel y el Reino Unido. Ambos demostraron que la vacunación está fuertemente asociada con la disminución de los síntomas prolongados relacionados con la COVID-19.²²

En cuanto al comportamiento de la COVID-19 en Venezuela según cifras oficiales, se registraron 546.110 casos positivos con total de fallecidos de 5.823, a finales de 2020 se habían reportado 113.562 casos positivos presentando picos de casos activos el 15 de septiembre con 11.792 y para el 12 de agosto un pico máximo de 12 fallecidos por día, con un total de 1028 fallecidos durante el año. En el 2021 hubo un total de 331.073 más del doble de casos que en 2020, el 9 de junio de ese año se registró un pico máximo de casos activos con 17.452 casos, y el 23 de abril se registró un máximo de 22 fallecidos por día siendo el año con mayor número de pacientes fallecidos con un total de 4300 fallecidos y con mayor cantidad de casos activos. En el año 2022 hasta el 05/11/22 se registró un total de 101.475 casos, de los cuales se registró un total de 606 casos activos actualmente, con disminución de los pacientes fallecidos a 495 en el año.²³

Objetivo General

Describir las manifestaciones clínicas en pacientes con la COVID-19 posterior a la fase aguda.

Aspectos éticos

El presente trabajo fue realizado en un marco de

respeto a las normas y leyes establecidas en el Código de Deontología Médica y la Ley del Ejercicio de la Medicina, respetando los cuatro principios fundamentales de la bioética de beneficencia, no maleficencia, justicia y autonomía. Los sujetos objeto de estudio participaron de forma voluntaria; y la información obtenida fue utilizada únicamente con fines académicos, manteniéndose de forma confidencial. No se realizó ningún procedimiento invasivo o que pueda poner en peligro la estabilidad y bienestar del paciente. El estudio fue aprobado por el comité de bioética del Hospital Universitario de Caracas.

Se realizó un consentimiento informado en el que se le informó al paciente que la información fue recolectada únicamente con fines pertinentes a la investigación y permaneció sujeta a confidencialidad, los pacientes acordaron de participar de manera voluntaria en la investigación.

Métodos

Tipo de estudio

Se trata de un estudio observacional descriptivo.

Población y muestra

La población fue conformada por pacientes mayores a 18 años, que presentaron diagnóstico de infección por SARS-CoV-2 por métodos de detección de anticuerpos, detección de ARN viral mediante PCR-RT de hisopado nasofaríngeo, detección de antígeno viral por hisopado nasofaríngeo o diagnóstico clínico con síntomas como: tos, fiebre, disnea, con estudios complementarios (laboratorio e imagenología) sugestivos y además de contacto epidemiológico cercano. De la población se seleccionó la muestra no probabilística por conveniencia a los pacientes que presentaron inicio de enfermedad con temporalidad mayor a 4 semanas.

Criterios de inclusión

- 1) Pacientes que aceptaron participar en el estudio.
- 2) Pacientes en quienes se realizó diagnóstico de infección por SARS-CoV-2 mediante métodos de detección de anticuerpos, detección de ARN viral por PCR-RT de

hisopado nasofaríngeo, detección de antígeno viral por hisopado nasofaríngeo y diagnóstico clínico mediante síntomas y estudios complementarios (laboratorio e imagenología) sugestivos con contacto epidemiológico cercano.

- 3) Pacientes mayores a 18 años.

Criterios de exclusión

- 1) Paciente que no se puede documentar el diagnóstico de la infección por SARS-CoV-2 por clínica, antecedente epidemiológico, pruebas de anticuerpos de antígeno o PCR-RT de hisopado nasofaríngeo.
- 2) Pacientes que se negaron a participar en el estudio.

Procedimientos

Se diseñó un instrumento digital mediante la plataforma Google form, que permitió la recolección de datos epidemiológicos, inmunización, diagnóstico, temporalidad y sintomatología actual, además se estableció la presencia de síntomas por sistemas, evaluando: síntomas generales, cardiovasculares, respiratorios, neurológicos, digestivos, endocrinometabólicos, de otorrinolaringología y musculoesqueléticos.

El instrumento fue diseñado para el llenado por parte de los pacientes, interrogando la presencia de síntomas y utilizando escalas que permiten clasificar afecciones como la disnea utilizando la escala modificada del Medical Research Council (mMRC), o la escala de Golberg para la evaluación de ansiedad y depresión.

El Cuestionario de Salud General de Golberg (GHQ), es un instrumento elaborado por Golberg en el Hospital Universitario de Manchester. Inicialmente consistía en 60 preguntas, posteriormente se elaboraron versiones cortas demostrando su validación en diversos estudios en Australia, Reino Unido y Alemania,²³ y en adultos cubanos.²⁴ Es un instrumento que permite detectar problemas psicosociales que se relaciona con las presencias de acontecimientos vitales estresantes,²⁵ por lo que pudiera determinar la presencia de síntomas neuropsicológicos relacionado al espectro de ansiedad y depresión.

LA COVID-19 POSTERIOR A LA FASE AGUDA

El cuestionario utilizado en este estudio es la versión que consta de 18 preguntas dicotómicas con respuesta afirmativa o negativa, 9 de ansiedad y 9 de depresión, las primeras 4 de eliminación en ambas secciones requiriendo al menos 1 respuesta positiva para depresión y 2 positivas en ansiedad para continuar el test, este cuestionario se adaptó al final del instrumento web.

Posterior al diseño el instrumento, este se validó estadísticamente obteniendo una buena fiabilidad por medio del alfa de Cronbach con un índice de fiabilidad de 0,87 que se puede interpretar como un instrumento confiable, esto se realizó validando el instrumento con una muestra de 30 pacientes. El alfa de Cronbach es un índice de confiabilidad de prueba comúnmente empleado, este expresa la consistencia interna de una prueba expresándose en un valor de 0 a 1, la consistencia de la prueba debe determinarse previo a emplearse la misma con fines de investigación para garantizar validez, existen diversos informes sobre valores aceptables de alfa que van generalmente de 0,70 a 0,95.²⁶

Los pacientes seleccionados que se encontraban en casa se contactaron mediante e-mail suministrándole las instrucciones y el formulario que permitió la recolección de los datos por el mismo, además también se contactaron por entrevista telefónica, en el caso de los pacientes hospitalizados debido a COVID prolongado u otra causa, se realizó la entrevista directamente al paciente para el llenado del instrumento.

Existen diversas definiciones de severidad en la COVID-19, en este estudio se define a los pacientes con COVID leve a aquellos que no ameritaron hospitalización ni requirieron oxígeno domiciliario, los pacientes con sintomatología moderada-grave son los que se hospitalizaron o en su defecto requirieron oxígeno, hospitalario o domiciliario.

Los pacientes con COVID prolongado fueron clasificados de acuerdo al método diagnóstico como: casos confirmados a aquellos con presencia de PCR-RT, prueba de antígeno o de anticuerpos positivos, con alguna sintomatología posterior a las 4 semanas y casos probables a pacientes con diag-

nóstico clínico, radiológico o de laboratorio sin prueba confirmatoria.

Tratamiento Estadístico

Se calculó el promedio de las variables continuas; las cuales fueron expresadas de forma lineal y agrupadas según su valor. En el caso de las variables nominales se calcularon sus frecuencias y porcentajes.

Para determinar la confiabilidad del instrumento se utilizó el alfa de Cronbach con un índice de fiabilidad de 0,87 que determina una alta confiabilidad.

Los datos fueron vaciados en una hoja de Excel y procesados utilizando el paquete estadístico SPSS versión 20.0. Se mostraron los datos con frecuencia absoluta y valores porcentuales. Para las variables numéricas con distribución normal se calculó promedio y desviación estándar, para los que no presentaron distribución normal se calculó mediana e intervalo intercuartílico.

Resultados: Tabla 1

Se recolectaron los datos de 220 pacientes mediante el instrumento web, pacientes ambulatorios y hospitalizados, la mayoría de estos fueron de sexo femenino 136 (61,8%), el grupo etario más frecuente fue de 19 a 29 años con 92 pacientes (41,8%), seguido de 30 a 39 años y de 50 a 59 años con 36(16,4%) y 35 (15,9%) pacientes respectivamente (Ver tabla 1).

De la muestra, 92 pacientes (41,8%) presentaron comorbilidades, algunos pacientes presentaban más de una, la más frecuente fue obesidad en 42 pacientes (19,1%), seguida de hipertensión arterial en 38 pacientes (17,3%), asma en 23 pacientes (10,5%), diabetes mellitus en 12 pacientes (5,5%), hipotiroidismo 6 pacientes (2,7%), y cabe destacar la presencia de 3 pacientes con patologías reumatólogicas (1,4%). Un solo paciente presentó diagnóstico definitivo de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y 2 con poliquistosis renal (Ver tabla 1).

En cuanto al método diagnóstico para la infección

Tabla 1 Características epidemiológicas y clínicas de los pacientes de la COVID-19 posterior a la fase aguda evaluados

Características y Epidemiológicas y Clínicas	N°	%
Sexo		
Femenino	136	61,8
Masculino	84	38,2
Edad (años)		
19-29	92	41,8
30-39	36	16,4
40-49	28	12,7
50-59	35	15,9
60-69	23	10,5
70 y más	6	2,7
Pacientes con morbilidades		
Hipertensión	38	17,3
Obesidad	42	19,1
Diabetes	12	5,5
EPOC	1	0,5
Asma	23	10,5
Hipotiroidismo	6	2,7
Reumatológico	3	1,4
Poliquistosis Renal	2	0,9

n=220

por SARS-CoV-2, se realizó en 91 pacientes (41,4%) PCR-RT mediante hisopado nasofaríngeo, seguido de pruebas de detección de antígenos con hisopado nasofaríngeo en 66 pacientes (30%), en 50 pacientes (22,7%) el diagnóstico de la COVID-19 fue mediante las manifestaciones clínicas, laboratorio e imagenología compatible, además de contacto epidemiológico. La mayoría de los pacientes de la muestra presentaron la COVID-19 en el año 2021, 148 pacientes (67,3%), seguido de 41 pacientes en el 2022 (18,6%), y 31 pacientes de la muestra tuvieron la enfermedad en el 2021 (14,1%) Ver tabla 2.

Un total de 205 pacientes (93,2%) presentaron vacunación contra SARS-CoV-2, de estos pacientes 99 tenían inmunización previa a la infección por SARS-CoV-2 (45%), y 106 pacientes se inmunizaron posterior a la fase aguda de la COVID-19, la vacuna más frecuente fue BBIBP-CorV en 112 pacientes (50,9%), seguido de la Gam-COVID-Vac en 78 pacientes (35,5%), 6 pacientes (2,7%) presen-

taron combinación de diferentes tipos de inmunización, 187 pacientes (85%) presentaron 2 dosis de algún tipo de vacuna (Ver tabla 2).

Tomando en cuenta la severidad de la COVID-19, 38 pacientes (17,3%) ameritaron hospitalización y a 29 pacientes se les suministró oxígeno (13,2%), presentando infección moderada-grave 41 pacientes (18,6%), 179 pacientes (81,4%) fueron casos leves que no ameritaron hospitalización ni oxigenoterapia. El dispositivo de oxígeno más usado fue la cánula nasal y la mascarilla simple ambos en 9 pacientes (4,1%) seguido del uso de VMNI en 7 pacientes (3,2%), y 4 pacientes (1,8%) utilizaron mascarilla con reservorio, 3 pacientes (1,4%) recibieron oxigenoterapia sin estar hospitalizados (Ver tabla 3).

Se debe recalcar la presencia de 2 pacientes hospitalizados al momento del cierre del estudio, 4 (1,8%) necesitaron oxigenoterapia posterior a la fase aguda, 2 con cánula nasal, 1 con mascarilla simple y 1 con mascarilla con reservorio. Un paciente reportó saturación de oxígeno por pulsioximetría disminuida menor a 94%, y 3 pacientes además refieren un episodio trombótico documentado posterior a la infección por SARS-CoV-2, 1 TEP, 1 ECV, 1 con TVP. Ver tabla 3. Posterior a cuatro semanas de la COVID-19, 177 (80,5%) pacientes presentaron sintomatología persistente, 43 pacientes (19,5%) negaron síntomas (Ver tabla 4).

En la figura 1 se observa la presencia de sintomatología persistente agrupada por sistemas, donde se pudo evidenciar que 103 pacientes (46,8%), la mayoría de la muestra, presentó sintomatología general; es importante recalcar que la mayoría de los pacientes presentaron múltiples síntomas, en cuanto a la sintomatología general destacó la presencia de astenia en 73 pacientes (33,2%), y alopecia en 40 pacientes (18,2%).

Las manifestaciones clínicas prolongadas de la COVID-19, se presentaron con una temporalidad

LA COVID-19 POSTERIOR A LA FASE AGUDA

Tabla 2 Método de diagnóstico de los pacientes evaluados e inmunización

	N°	%
Método de diagnóstico		
PCR-RT	91	41,4
Prueba de antígenos	66	30
Prueba de anticuerpos	13	5,9
Diagnóstico Clínico, laboratorios e imagen	50	22,7
Año de diagnóstico de la COVID-19		
2020	31	14,1
2021	148	67,3
2022	41	18,6
Inmunización para la COVID-19		
Si	205	93,2
No	15	6,8
Inmunización para SARS-CoV-2 previa a la COVID-19		
Si	99	45
No	121	55
Tipo de Vacuna		
Gam-COVID-Vac	78	35,5
BBIBP-CorV	112	50,9
BNT162b2	8	3,6
ARNm-1273	1	0,5
Combinadas	6	2,7
Dosis		
1	12	5,5
2	187	85
3	5	2,3
4	1	0,5

n=220

promedio de 8,0 +/- 5,3 meses, 81 pacientes (45,8%) persistieron con los síntomas luego de 1 a 2 meses desde el momento del diagnóstico, seguido de 31 pacientes (17,5%) con una temporalidad de 6 a 9 meses, destacaron 27 pacientes (15,2%) que presentaron sintomatología luego de 12 meses o más desde el inicio de la COVID-19.

En relación a los pacientes que presentaron mayor frecuencia de síntomas prolongados el 87,5% eran mujeres, los grupos etarios con mayor porcentaje de sintomatología persistente fueron los pacientes con 70 años o más (100%), seguido de

los pacientes con 50 a 59 años (88,6%), y los que presentaron COVID prolongado en 87,1%; en cuanto a las comorbilidades de los pacientes que presentaron mayor frecuencia de síntomas persistentes fueron la diabetes (100%), patologías reumatológicas e hipotiroidismo (100%), sin embargo, estas últimas patologías solo estuvieron presentes en 3 y 6 pacientes respectivamente lo que dificultó realizar asociación. Los pacientes con hipertensión presentaron síntomas en el 92,1%, los asmáticos en 87%, y los pacientes obesos en 83,3%. Los pacientes con infección moderada-grave, presentaron mayor porcentaje de sintomatología posterior a la fase aguda (90,2%), en comparación a los pacientes con COVID-19 leve (79,9%). El 79,8% de los pacientes con inmunización previa a la COVID presentaron síntomas, en comparación a pacientes no inmunizados que el 81,8% presentó síntomas.

Los pacientes que iniciaron síntomas de la COVID-19 en el año 2022, fueron los que presentaron mayor porcentaje de COVID prolongado con 85,36%, seguido de los pacientes con la COVID-19 en el 2021 (81,1%) y por último un 70,97% de los pacientes en el 2020 presentaron síntomas. Es importante destacar que el 12,9% de los pacientes con la COVID-19 en el 2020 presentó enfermedad moderada-grave, a diferencia de los pacientes con la COVID-19 en el 2021, que el 20,3% presentó infección moderada-grave. Los pacientes del 2022 que fueron los que más se asociaron con síntomas prolongados presentaron menor porcentaje de enfermedad moderada-grave en 9,8%, sin embargo, la temporalidad de estos pacientes posterior a la fase aguda al momento de la inclusión en el estudio, fue menor los otros grupos de 2020 y 2022 (Ver . tabla 6).

En cuanto a la ansiedad y depresión que se evaluarán mediante la escala Golberg, 130 pacientes correspondiente al 59,1% de la muestra presentaron criterios de ansiedad, la mayoría de estos

Tabla 3 Hospitalización previa y actual de los pacientes de estudio

	N°	%
Hospitalización		
Si	38	17,3
No	182	82,7
Administración de oxígeno		
Si	29	13,2
No	191	86,8
Dispositivo de oxígeno		
Cánula Nasal	9	4,1
Mascarilla simple	9	4,1
Mascarilla con reservorio	4	1,8
VMNI	7	3,2
Oxigenoterapia ambulatoria	3	1,4
Severidad		
Leve	179	81,4
Moderado-grave	41	18,6
Hospitalización actual		
Requerimientos de oxígeno actual	4	1,8
Dispositivo de oxígeno actual		
Cánula Nasal	2	0,9
Mascarilla Simple	1	0,5
Mascarilla con reservorio	1	0,5
VMNI	0	0
<94%	1	0,5
94% y más	219	99,5
Trombosis	3	1,4
Tipo de Trombosis		
TVP	1	0,5
TEP	1	0,5
CV	1	0,5

n=220

pacientes presentaron puntajes entre 7 y 9(57,7%), mientras que 55 pacientes (42,3%) tienen puntaje entre 4 y 6. Por otra parte 139 pacientes presentaron criterios de depresión (63,2%), 59 pacientes (42,4%) con puntaje entre 4 y 6, 57 pacientes (41,3%) con puntaje entre 2 y 3, y 22 pacientes (15,8%) con puntaje más alto entre 7 y 9 Ver tabla 7. Hubo pacientes que cumplieron criterios simultáneamente para ansiedad y depresión.

Discusión

Los pacientes con síntomas posterior a las 4 semanas fueron 80,5%, la sintomatología se encontró con mayor frecuencia en el sexo femenino en un 87,5% y en pacientes de edad mayor a 50 años, los pacientes con comorbilidades particularmente diabetes, hipertensión y obesidad, presentaron síntomas persistentes con mayor frecuencia, otro factor importante fue la severidad de la fase aguda de la COVID-19, debido a que en los pacientes que presentaron casos moderado-grave (aquellos que ameritaron hospitalización u oxígeno), presentaron posteriormente mayor frecuencia de COVID prolongado. La inmunización previa a la enfermedad mostró tendencia a un menor porcentaje de pacientes sintomáticos en comparación con pacientes no vacunados.

La frecuencia de COVID prolongado (80,5%) discrepa de resultados en otros estudios siendo mayor a la de Prieto M. y col. (52%),¹⁷ a la de Taquet M. y col. (57%),²⁸ y el estudio de Carvalho-Schneider C. y col. (68%),²⁹ sin embargo, se aproxima más a los resultados de Carfi A. y col. (87%)³⁰ y de Arnold D. y col. (74%).³¹ Si se toma en cuenta solo los pacientes con COVID prolongado confirmado (62,3%) la frecuencia es menor y similar a los primeros estudios ya mencionados.

Las mujeres en este estudio presentaron mayor frecuencia de sintomatología prolongada, esto coincide con otros estudios similares como los de Prieto M. y cols. y de Taquet M. y cols. En el estudio de Fernández-de-las-Peñas C. y cols. un estudio de cohorte multicéntrico, cuyo objetivo fue determinar las diferencias en relación al sexo en la COVID-19 en la fase aguda y evaluar la presencia de síntomas post-COVID, se evidencia un mayor número de síntomas post-COVID en el sexo femenino en comparación al masculino, principalmente síntomas como fatiga, disnea y alopecia.³²

LA COVID-19 POSTERIOR A LA FASE AGUDA

Tabla 4 Pacientes con sintomatología posterior a la fase aguda

Sintomatología	N°	%
Pacientes con síntomas	177	80,5
Paciente sin síntomas	43	19,5
Total	220	100

n=220

Los grupos etarios en que se evidenció más sintomatología, fueron los pacientes mayores a 70 años, seguido de pacientes con 60 a 69 años y pacientes con 50 a 59 años, en comparación a pacientes más jóvenes con menor porcentaje de síntomas, estos hallazgos coinciden con estudios previos como el de Taquet M. y cols., en donde varió la incidencia de síntomas en pacientes jóvenes de 10 a 21 años con 46 % a 61% en aquellos pacientes con edad cercana a los 65 años, resultado similar al de este estudio, por lo que la edad impresiona ser una característica asociada a COVID prolongado.

Tabla 5 Temporalidad de las manifestaciones clínicas de la COVID-19 desde el diagnóstico hasta el momento actual

Temporalidad de los síntomas (meses)	N°	%
1 - 2	81	45,8
3 - 5	29	16,4
6 - 9	220	100
10 - 11	9	5,1
12 y más	27	15,2
Total	177	100

n=220. 177 sintomáticos

Las comorbilidades se han asociado previamente con COVID prolongado en estudios como el de Prieto M. y cols., en donde destaca la obesidad como factor relacionado con síntomas post-COVID, en este estudio destaca la diabetes e hipertensión, sin embargo pacientes con hipotiroidismo y patologías reumatológicas presentaron COVID prolongado en un 100%, es importante destacar que estos datos pudieran disminuir su fiabilidad debido al escaso número de pacientes con estas

comorbilidades que permitan sugerir una probable asociación.

La severidad de la COVID-19 es un factor que se ha postulado en estudios previos y se ha demostrado que pudiera relacionarse a sintomatología prolongada, según la revisión sistemática realizada por Iqbal F y cols., uno de los factores predictivos principales asociados con el síndrome post-COVID es la severidad de la enfermedad aguda dado por la hospitalización,³³ hallazgo importante que también se evidenció en este estudio con incidencia incrementada en pacientes con infección por SARS-CoV-2 moderada-grave con 90,2% de persistencia de síntomas en comparación a los pacientes con COVID-19 leve con 79,9%.

La presencia de vacunación previa a la COVID-19 no impresiona tener variación significativa en la presencia de COVID prolongado en este estudio, a diferencia de otros estudios como el de Antonelli M. y col, donde se evidencia en todos los participantes menor probabilidad de síntomas de larga duración (≥ 28 días) después de dos dosis de vacuna en relación a los controles no vacunados (OR 0,51, IC del 95 % 0,32–0,82).³⁴ Sin embargo en este estudio la plataforma de inmunización utilizada difiere ampliamente con la aplicada en Venezuela.

Los síntomas persistentes más frecuentes en el estudio son la sintomatología general presentando astenia (33,2%) y alopecia (18,2%), seguido de síntomas respiratorios teniendo como representante fundamental la disnea (34,5%) la manifestación clínica más frecuente en el estudio y la tos seca (18,2%), en otros estudios como el de Carfi A. y col, destacan los síntomas generales como la fatiga como manifestación más frecuente (53,1%), seguido de disnea (43,4%), en el estudio de Arnold D. y col, los síntomas más frecuentes también fueron disnea (39%) y fatiga (39%), datos similares a los obtenidos en este estudio.

La temporalidad de las manifestaciones clínicas

Tabla 6 Pacientes con la COVID-19 moderada-severa por año de diagnóstico

Año de diagnóstico de la COVID-19	N° total	N° Moderado grave	%
2020	31	4	12,9
2021	148	30	20,3
2022	41	4	9,8

n=220. 177 sintomáticos

persistentes desde el momento del diagnóstico fue en promedio 8,0 +/- 5,3 meses, sin embargo la mayoría de los pacientes presentaron síntomas de 1 a 2 meses en 45,8% de los pacientes, seguido de 6 a 9 meses con 17,5% y destacaron 15,2% de los pacientes que refirieron sintomatología posterior a 12 meses del diagnóstico, esta temporalidad se puede comparar con estudios como el de Carvalho-Schneider C. y col, que presentaron mayor porcentaje de síntomas en los primeros dos meses en el día 30, 68% de los pacientes y persistieron a los 2 meses con 66%.

Tabla 7 Presencia de ansiedad y depresión de los pacientes COVID-19 posterior a la fase aguda mediante la escala Goldberg

Presencia de ansiedad y depresión (puntaje)	N°	%
Criterios de ansiedad	130	59,1
(4-6)	55	42,3
(7-9)	75	57,7
Criterios de depresión	139	63,2
(2-3)	57	41,3
(4-6)	59	42,4
(7-9)	22	15,8

n=220

Los pacientes que presentaron la fase aguda de la infección en el año 2022 persistieron en mayor porcentaje con síntomas posterior a la COVID-19, a pesar de que este grupo de pacientes presentaron menor porcentaje de COVID moderado-grave que los otros grupos (la característica que más asocio en este estudio con la presencia de síntomas post-COVID), probablemente debido a que estos pacientes presentaron menor tiempo posterior a la

fase aguda al momento de la inclusión en el estudio en comparación a los otros grupos, lo que pudo influir en la persistencia de síntomas.

En el grupo de pacientes del año 2021, el 85% presentaron síntomas, en dicho grupo el porcentaje de COVID moderado-grave era mayor y esto pudo influir en la persistencia de síntomas, además en ese año se evidenció en Venezuela, mayor número de casos con mayor mortalidad y severidad, esto se pudo reflejar en este estudio en casos más severos con presencia sintomatología prolongada.

La presencia de ansiedad y depresión se ha reportado en estudios previos en pacientes luego de la fase aguda de la COVID-19. Se han reportado con frecuencia síntomas neuropsiquiátricos, según la revisión sistemática de pacientes con COVID prolongado de Iqbal F. y col, se observó la ansiedad en 88% de los pacientes como uno de los síntomas más frecuentes, en comparación a este estudio que se obtuvo un 59,1% de pacientes con criterios de ansiedad y 63,2% de pacientes con criterios de depresión, cabe destacar que el método para determinar la presencia de ansiedad difiere en este estudio debido a que se determinó según la escala de Goldberg, presentando mayor porcentaje de depresión, pero con puntajes en la escala de ansiedad más elevados.

El COVID prolongado es una afectación multisistémica que ocurre en más del 50% de los pacientes según múltiples estudios, tomando en cuenta los datos presentes en esta muestra puede ocurrir hasta en más del 80% de los pacientes con la COVID-19, entre los factores que pudieran estar asociados son el sexo femenino, edad mayor a 50 años, comorbilidades como diabetes, obesidad e hipertensión, además de la severidad de la fase aguda, la temporalidad es variable presentando mayor sintomatología en los primeros meses, pero pudiendo estar presentes hasta 12 meses o más luego de la fase aguda, los trastornos neuropsiquiátricos pueden ser frecuentes en

estos pacientes con presencia de ansiedad y depresión.

El estudio cuenta con limitaciones como el sesgo de selección en la muestra y sesgo de memoria de los pacientes al momento de recordar los datos solicitados por el entrevistador, a su vez pudiera existir cierta superposición de manifestaciones clínicas de patologías de base de los pacientes con los síntomas prolongados de la COVID-19, otra limitación a considerar es el método diagnóstico debido a que en 22,7% de los pacientes el diagnóstico fue clínico, con contacto epidemiológico y estudios complementarios como imagenología y laboratorios sin prueba confirmatoria.

El presente trabajo de investigación permite describir el comportamiento de la COVID-19 posterior de la fase aguda en nuestro medio; en la muestra seleccionada se evidencia más del 80% de los pacientes con sintomatología persistente posterior a las 4 semanas, resultados similares a otras investigaciones en otras poblaciones.

La sintomatología fue variable y abarca muchos sistemas, los principales sistemas afectados fueron el sistema respiratorio y la presencia de afectación general predominando la astenia, la temporalidad de los síntomas fue variada, predominaron los síntomas en pacientes que tenían de 1-2 meses posterior a la enfermedad, sin embargo con temporalidad promedio de 8 meses, además en 27 pacientes (15,2%) las manifestaciones clínicas incluso superaron los 12 meses, lo que puede inferir cierta cronicidad de esta nueva entidad denominada COVID prolongado, se recomienda posteriormente determinar los días de ausentismo laboral secundario a sintomatología prolongada determinando el impacto de este problema de salud pública, que genera costos y pérdidas importantes.

Referencias

1. Proal A, VanElzakkler M. Long COVID or Post-acute Sequelae of COVID-19 (PASC): An Overview of Biological Factors That May Contribute to Persistent Symptoms. *Front. Microbiol.* [Internet]. 2021 [Consultado 30jun2021]; 10 (20):1115-1117. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30701-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30701-5).
2. Venkatesan P. NICE guideline on long COVID. *Lancet* [Internet]. 2021 [Consultado 20 jul 2021]; 9(2):129. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00031-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00031-X)
3. Augustin M, Schommers P, Stecher M, Dewald F, Gieselmann L, Henning G, et al. Post-COVID syndrome in non-hospitalised patients with COVID-19: a longitudinal prospective cohort study. *Lancet* [Internet]. 2021 [Consultado 20 jul 2021]; 100122(6):2666-7762. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2021.100122>.
4. Mahase E. Covid-19: What do we know about "long covid"? *BMJ* [Internet]. 2021 [Consultado 30 jul 2021]; 370:m2815. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2021.100122>.
5. Fernández-de-Las-Peñas C, Palacios-Ceña D, Gómez-Mayordomo V, Cuadrado ML, Florencio LL. Defining Post-COVID Symptoms (Post-Acute COVID, Long COVID, and Persistent Post-COVID): An Integrative Classification. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2021 [Consultado 08 dic 2021]; 5;18(5):2621. Disponible en: doi: 10.3390/ijerph18052621.
6. Raveendran AV. Long COVID-19: Challenges in the diagnosis and proposed diagnostic criteria. *Diabetes MetabSyndr.* [Internet]. 2021 [Consultado 08 dic 2021]; 15(1):145-146. Disponible en: doi: 10.1016/j.dsx.2020.12.025.
7. Sudre, C.H, Murray, B., Varsavsky, T. et al. Attributes and predictors of long COVID. *Nat Med* [Internet]. 2021[Consultado 20 jun 2021]; 27:626–631. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01292-y>.
8. Cabrera Martimbianco AL, Pacheco RL, Bagattini AM, Riera R. Frequency, signs and symptoms and criteria adopted for long COVID-19: A systematic review. *Int J ClinPract* [Internet]. 2021 [Consultado 20 jun 2021]; 00:e14357. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/ijcp.14357>.
9. Rai DK, Sharma P, Kumar R. Post covid 19 pulmonary fibrosis- Is it reversible? *Indian J Tuberc.* [Internet]. 2020 [Consultado 20 dic 2020]; Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0019570720302134?via%3Dihub>
10. Ojo AS, Balogun SA, Williams OT, Ojo OS. Pulmonary fibrosis in COVID-19 survivors: Predictive factors and risk reduction strategies. *Pulm Med* [Internet]. 2020 [Consultado20 dic 2020]; 2020:6175964. Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/pm/2020/6175964/>
11. Goërtz Y, Van Herck M., Delbressine J, Vaes A, Mayes R, Machado F, et al. Persistent symptoms 3 months after a SARS-CoV-2 infection: the post-COVID-19 syndrome?. *ERJ Open res* [Internet]. 2020[Consultado20 jun 2021]; 7(2):00542-2020; Disponible en: <https://doi.org/10.1183/23120541.00542-2020>.
12. Cimas J. Seguimiento de los pacientes con secuelas no respiratorias de la COVID-19. *FMC.* [Internet]. 2021 [Consultado 20 jun 2021]; 28(2): 81-89; Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.fmc.2020.11.004>.
13. Butler M, Pollak TA, Rooney AG, Michael BD, Nicholson TR. Neuropsychiatric complications of covid-19. *BMJ.* [Internet]. 2020[Consultado 20 jun 2021]; 371:m3871. Disponible en: <https://doi.org/10.1136/bmj.m3871>
14. N.P. Disser, A.J. De Micheli, M.M. Schonk, M.A. Konnaris, A.N. Piacentini, D.L. Edon, et al. Musculoskeletal Consequences of COVID-19. *J Bone Joint Surg Am.* [Internet]. 2020 2020 [Consultado 20 jun 2021]; 14(102):1197-1204. Disponible en: <https://doi.org/10.1136/bmj.m3871>.
15. Barizien N, Le GuenM,Russel S, Touche P, Huang F, Valle A. Clinical characterization of dysautonomia in long COVID-19 patients. *Scientific Reports* [Internet]. 2021 [Consultado 31 jun 2021]; 14042 (11). Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41598-021-93546-5>.
16. Dani M, Dirksen A, Taraborrelli P, Torocastro M, Panagopoulos D, Sutton R, Lim PB. Autonomic dysfunction in 'long COVID': rationale, physiology and management strategies. *Clin Med (Lond).* [Internet]. 2021 [Consultado 31 jun 2021]; 21(1):e63-e67. Disponible en:10.7861/clinmed.2020-0896.
17. Prieto MA, Prieto O, Castro HM. Covidprolongado: estudio de corte transversal. *Rev FacCien Med Univ Nac Cordoba.* [Internet]. 2021[Consultado 31 jun 2021]; 78(1):33-36. Disponible en:

- 10.31053/1853.0605.v78.n1.32048.
18. CDC. Long COVID or post-COVID conditions [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2022 [Consultado 08 sep 2022]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/long-term-effects/index.html>.
 19. Castanares-Zapatero D, Chalon P, Kohn L, Dauvrin M, Detollenaere J, Maertens de Noordhout C, et al. Pathophysiology and mechanism of long COVID: a comprehensive review. *Ann Med* [Internet]. 2022 [Consultado 08 sep 2022]; 54(1):1473–87. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1080/07853890.2022.2076901>.
 20. Van Kessel SAM, Olde Hartman TC, Lucassen PLBJ, van Jaarsveld CHM. Post-acute and long-COVID-19 symptoms in patients with mild diseases: a systematic review. *Fam Pract* [Internet]. 2022 [Consultado 08 sep 2022]; 39(1):159–67. Disponible en: <https://academic.oup.com/fampra/article/39/1/159/6322429?login=false>.
 21. Desai AD, Lavelle M, Boursiquot BC, Wan EY. Long-term complications of COVID-19. *Am J Physiol Cell Physiol* [Internet]. 2022 [Consultado 10 sep 2022]; 322(1):C1–11. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1152/ajpcell.00375.2021>.
 22. Koc HC, Xiao J, Liu W, Li Y, Chen G. Long COVID and its management. *Int J Biol Sci* [Internet]. 2022 [Consultado 10 sep 2022]; 18(12):4768–80. Disponible en: <https://www.ijbs.com/v18p4768.htm>.
 23. Estadísticas Venezuela COVID-19 [Internet]. 2022 [Consultado 05 nov 2022]; Disponible en: <https://covid19.patria.org.ve/estadisticas-venezuela/>.
 24. Garmendia M. Análisis factorial: una aplicación en el cuestionario de salud general de Goldberg, versión de 12 preguntas. *Revista Chilena De Salud Pública*. [Internet]. 2008 [Consultado 10 sep 2022]; 11(2): 57-65. Disponible en: <https://revistaatemus.uchile.cl/index.php/RCSP/article/view/3095>
 25. Martín M, Pérez R, Riquelme A. Valor diagnóstico de la Escala de Ansiedad y Depresión de Goldberg (EAD-G) en adultos cubanos. *Universitas Psicológica*. [Internet]. 2016 [Consultado 10 sep 2022]; 15(1) 177-192. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.11144/Javeriana.upsy15-1.vdea>.
 26. De la Revilla L, De los Rios A, Luna J. Utilización del Cuestionario General de Salud de Goldberg (GHQ-28) en la detección de los problemas psicosociales en la consulta del médico de familia. *AtenPrimaria*. [Internet]. 2004 [Consultado 10 sep 2022]; 33(8):417-422. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-atencion-primaria-27-articulo-utilizacion-del-cuestionario-general-salud-13061585>.
 27. Tavakol, M., & Dennick, R. (2011). Making sense of Cronbach's alpha. *Int J Med Educ*. [Internet]. 2021. [Consultado 10 sep 2022]; 2:53–55. Disponible en: <https://doi.org/10.5116/ijme.4dfb.8dfd>.
 28. Taquet M, Dercon Q, Luciano S, Geddes JR, Husain M, Harrison PJ. Incidence, co-occurrence, and evolution of long-COVID features: A 6-month retrospective cohort study of 273,618 survivors of COVID-19. *PLoS Med* [Internet]. 2021 [Consultado 10 sep 2022]; 18(9):e1003773. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.1003773>.
 29. Carvalho-Schneider C, Laurent E, Lemaigen A, Beauflis E, Bourbao-Tournois C, Laribi S, et al. Follow-up of adults with noncritical COVID-19 two months after symptom onset. *ClinMicrobiol Infect* [Internet]. 2021 [Consultado 12 sep 2022]; 27(2):258–63. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2020.09.052>.
 30. Carfi A, Bernabei R, Landi F, Gemelli. Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA* [Internet]. 2020 [Consultado 10 sep 2022]; 324(6):603–5. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.12603>.
 31. Arnold DT, Hamilton FW, Milne A, Morley AJ, Viner J, Attwood M, et al. Patient outcomes after hospitalization with COVID-19 and implications for follow-up: results from a prospective UK cohort. *Thorax* [Internet]. 2021 [Consultado 12 sep 2022]; 76(4):399–401. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2020-216086>.
 32. Fernández-de-Las-Peñas C, Palacios-Ceña D, Gómez-Mayordomo V, Florencio LL, Cuadrado ML, Plaza-Manzano G, et al. Prevalence of post-COVID-19 symptoms in hospitalized and non-hospitalized COVID-19 survivors: A systematic review and meta-analysis. *Eur J InternMed* [Internet]. 2021 [Consultado 14 sep 2022]; 92:55–70. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejim.2021.06.009>.
 33. Iqbal FM, Lam K, Sounderajah V, Clarke JM, Ashrafian H, Darzi A. Characteristics and predictors of acute and chronic post-COVID syndrome: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine* [Internet]. 2021 [Consultado 10 sep 2022]; 36(100899):100899. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.100899>.
 34. Antonelli M, Penfold RS, Merino J, Sudre CH, Molteni E, Berry S, et al. Risk factors and disease profile of post-vaccination SARS-CoV-2 infection in UK users of the COVID Symptom Study app: a prospective, community-based, nested, case-control study. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2022 [Consultado 10 sep 2022]; 22(1):43–55. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00460-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00460-6).