Scientific & Education Medical Journal

Scientific & Education Medical Journal / Vol. 7, N° 2, 2022

Realidades clinicosistémicas postpandemia, COVID 19

Luisa Maria Ossa Romero[1] Michele Fabrianny Chavez Diaz[1] German David Plazas Vega[2] Susana Maria Silva Cañavera[3] Luis Favián Narváez Verbel[4] Liceth Camila Moncada Gonzalez[5]

1 Luisa Maria Ossa Romero*, Fundación Universitaria Autónoma de las Américas, lor9428@gmail.com
2 Michele Fabrianny Chavez Diaz, Fundación universitaria San Martín, Michelechavez@hotmail.com
3 German David Plazas Vega, Universidad El Bosque, germandavidplazas@gmail.com
4 Susana Maria Silva Cañavera, Universidad Militar Nueva Granada, susanasilvainc@gmail.com
5 Luis Favián Narváez Verbel, Universidad del Norte, lfavian997@gmail.com
6 Liceth Camila Moncada Gonzalez, Universidad de Boyaca, lcmoncada21@gmail.com

Historia del Artículo:
Recibido el 15 de agosto de 2021
Aceptado el 16 de mayo de 2022
On-line el 15 de julio de 2022

Palabras Clave:
COVID, cardiopulmonar, dermatología, oculootorrinolaringología, complicaciones, secuelas.

Keywords:
COVID, cardiopulmonary, dermatology, oculootolaryngology, complications, sequelae.

Resumen

Al final del 2019 un nuevo coronavirus fue identificado como la causa de varios casos de neumonía en Wuhan, una ciudad en la provincia de Hubei en China, con un posterior crecimiento exponencial de su propagación inicialmente en su país de origen y posteriormente a nivel mundial, llegando al punto de ser declarada oficialmente como pandemia aproximadamente a los 3 meses de su aparición.
De manera general se ha establecido que hay una importante proporción de pacientes con SARS-CoV-2 subdiagnosticados, esto debido a que por un lado varios de ellos son asintomáticos y otros a que no se les realiza estudios debido a que su cuadro clínico es similar al de otros virus respiratorios; sin embargo se ha determinado que de aquellos que desarrollan síntomas cerca del 80% presentan síntomas leves, 15% graves y 5% críticos, con una letalidad estimada de 2.3%.

Por las características propias del virus y por la historia natural de la enfermedad los principales síntomas, complicaciones y secuelas (independientemente de la severidad) son los relacionados con las vías respiratorias y el sistema pulmonar, sin embargo también puede desarrollarse afección en múltiples órganos del cuerpo.
El presente trabajo busca revisar la literatura y determinar las principales secuelas del COVID 19 y lo relacionado con ellas a nivel pulmonar (por ser el principal sistema afectado como se mencionó previamente), así como también tiene la intención de evaluar las afecciones a nivel cardiaco, dermatológico y oculotorrinolaríngico, lo anterior tomando en cuenta el momento postpandemia en el que nos encontramos y el conocimiento e investigaciones que se han desarrollado a cabo.

Abstract

At the end of 2019, a new coronavirus was identified as the cause of several cases of pneumonia in Wuhan, a city in the province of Hubei in China, with subsequent exponential growth of its spread initially in its country of origin and later worldwide, reaching the point of being officially declared a pandemic approximately 3 months after its appearance.
In general, it has been established that there is a significant proportion of patients with SARS-CoV-2 underdiagnosed, because on the one hand, several of them are asymptomatic and others are not studied because their clinical picture is similar to that of other respiratory viruses; however, it has been determined that of those who develop symptoms about 80% have mild, 15% severe and 5% critical symptoms, with an estimated lethality of 2.3%.

Due to the characteristics of the virus and the natural history of the disease, the main symptoms, complications and sequelae (regardless of the severity), are those related to the respiratory tract and the pulmonary system; however, affection can also develop in multiple organs of the body.
This article seeks to review the literature and determine the main sequelae of COVID 19 and what is related to them at the pulmonary level (as it is the main affected system as previously mentioned), as well as intends to evaluate the conditions at the cardiac, dermatological and oculotorhinolaryngological level, the above taking into account the post-pandemic moment in which we find ourselves and the knowledge and research that has been developed.

*** Autor para correspondencia:**
Luisa Maria Ossa Romero*, Fundación Universitaria Autónoma de las Américas mail: lor9428@gmail.com

Cómo citar:
Ossa et al. Realidades clinicosistémicas postpandemia, COVID 19. S&EMJ. Año 2022; Vol. 7: 19-35.

Introducción

Al final del 2019 un nuevo coronavirus fue identificado como la causa de varios casos de neumonía en Wuhan, una ciudad en la provincia de Hubei en China; posteriormente tuvo un crecimiento exponencial, expandiéndose inicialmente por China y luego progresivamente en otros países alrededor del mundo. Después de varios nombres la Organización Mundial de la Salud llamo a esta patología como COVID-19 (*coronavirus disease* 2019) y fue declarada oficialmente como pandemia el 11 de marzo de 2020 después de confirmarse más de 118.000 casos en 114 países con 4291 personas fallecidas por esta enfermedad (1).

Los coronavirus son virus de ARN de cadena positiva envueltos, que por las características de la secuenciación de todo el genoma y el análisis filogenético indican que el virus causante del COVID–19 es un betacoronavirus del mismo subgénero del SARS (*severe acute respiratory syndrome*), por lo que el grupo de estudio de coronavirus del comité internacional de taxonomía de virus lo denomino como el SARS CoV 2, el cual se une a la enzima convertidora de angiotensina 2 por medio de su proteína espica, proteína relevante en los procesos investigativos para el desarrollo de vacunas (2).

Los coronavirus se encuentran clasificados dentro de la familia de los nidovirus, ellos dividiéndose a su vez en 4 géneros: alfa, beta, gamma y delta, siendo de los 2 primeros aquellos que son humanos. Como se mencionó previamente son virus de ARN de cadena positiva envuelto, de mediano tamaño que se le dio inicialmente su nombre por la forma de corona que tiene en las micrografías electrónicas, que se replica en el citoplasma del hospedador mediante la ARN polimerasa que se une de manera intermitente, para producir varios nidos de moléculas de ARN. Los coronavirus tienen una membrana con espicas de glicoproteínas que rodean el genoma, el cual a su vez se encuentra envuelto en una nucleocapside helicoidal en su forma relajada pero que toma una forma esférica en la partícula del virus como tal (3).

Después de que una persona tiene infección por SARS-CoV-2 desarrolla anticuerpos séricos detectables contra el dominio de unión al receptor de la proteína S de espica y la actividad neutralizante respectiva (la cual se ha visto asociada como factor protector de adquisición y complicación de infecciones posteriores), aunque esto esta aparentemente correlacionado con la severidad de la infección por COVID-19. Sin embargo, no son los únicos hallazgos encontrados en los diferentes estudios, dado que, pues se ha encontrado memoria en linfocitos B y células plasmáticas, lo cual refleja una memoria de respuesta humoral a largo plazo, además de detección de inmunidad mediada por células, ya que se ha identificado igualmente respuesta por parte de los linfocitos T CD4 y CD8 en pacientes recuperados (4,5).

En cuanto al riesgo de reinfección por SARS-CoV-2 se encuentra disminuido si la primera infección fue reciente (menor de 6 meses), aunque esto actualmente puede cambiar según las variantes del virus involucradas; de manera general se ha observado que la segunda infección tuvo menor severidad frente a la inicial, aunque esto puede variar según la condición particular de cada persona (6).

Aunque no se tiene la proporción exacta, se han documentado en varias poblaciones, personas asintomáticas portadoras de SARS-CoV-2, aunque esto varía según el estudio realizado y el análisis aplicado, ya que se han observado variaciones en la determinación de esta condición (7).

Se estima que aproximadamente el 80% de las personas desarrollan una enfermedad leve, el 15% enfermedad grave con criterio de internación y manejo intrahospitalario y el 5% restante en unidad de cuidados intensivos, lo último determinado principalmente por el requerimiento de ventilación mecánica invasiva, falla ventilatoria, shock, sepsis o falla multiorgánica, con una letalidad general de 2.3%, esto último con base en los pacientes que tiene documentada la infección, ya que como se mencionó previamente hay personas asintomáticas que no son diagnosticadas (8).

Los síntomas más comunes de infección por COVID-19 son la tos, fiebre, mialgias, cefalea, disnea, odinodinia, diarrea, náuseas, anosmia y ageusia, siendo estos últimos característicos, aunque no únicos de esta patología (9).

Sin embargo, como se mencionó previamente la mayoría de las personas desarrollan una enfermedad leve, mientras el restante evoluciona de manera tórpida presentando mayor gravedad, manifestándose inicialmente y como síntoma principal la disnea, la cual se presentó aproximadamente entre los 5 y 8 días de inicio de síntomas con un ingreso a hospitalización en un tiempo similar (9,10).

Posteriormente quienes desarrollan mayor gravedad por COVID-19 presentan neumonía, algunos con deterioro progresivo hasta presentar síndrome de *distress* respiratoria aguda (SDRA) y subsecuente falla respiratoria, adicionalmente se ha descrito que se pueden presentar complicaciones como arritmias, insuficiencia cardiaca, enfermedades tromboembólicas, injuria renal, hepatopatías, alteraciones neurológicas, entre otras (10).

Para las personas que desarrollan enfermedad leve se estima que la recuperación y resolución del

cuadro es de aproximadamente 2 semanas, frente a aquellos que tienen una enfermedad grave o critica este tiempo es más prolongado, llegando a tardar incluso 3 meses, varios de ellos con secuelas, que por la historia natural de la enfermedad la mayoría están relacionadas con los pulmones (10), sin embargo varios sistemas se llegan a ver afectados por esta patología, de lo cual cada vez se tiene mayor conocimiento por las diferentes investigaciones y estudios que se han realizado durante la pandemia; en el presente estudio se revisaran las complicaciones y secuelas documentadas en el sistema cardiopulmonar, dermatológico y oculotorrinolaríngico.

Objetivo

Identificar la realidad actualizada de las secuelas post COVID 19, a nivel cardiopulmonar, dermatológico y oculotorrinolaringico.

Metodología

Se realizó una búsqueda sistemática de la literatura, en diferentes bases de datos (*PubMed, Google Academics, Science Direct*) con los términos COVID, *coronavirus disease 2019*, COVID-19, SARS-CoV-2, *cardiac, pulmonary, cardiopulmonary, dermatology, skin, cutaneous, vestibular, otolaryngology, ocular, long term, sequelae* y *complications;* a partir de lo anterior se encontraron varios artículos de tipo reportes de caso, series de caso, estudios de corte transversal, estudios de casos y controles, estudios de cohortes, revisiones sistemáticas, meta-análisis, entre otros, en un periodo de tiempo del 2019 a la actualidad. Para la presente revisión se seleccionaron en total 67 artículos relacionados con el desarrollo de complicaciones y secuelas secundarias a la infección por COVID 19 así como seguimiento, manejo y demás aspectos relacionados ello, lo anterior enfocado a nivel dermatológico, cardiopulmonar y oculotorrinolaríngico.

Introduction

At the end of 2019, a novel coronavirus was identified as the cause of several cases of pneumonia in Wuhan, a city in China's Hubei province; later it had exponential growth, expanding initially in China and then progressively in other countries around the world. After several names, the World Health Organization called this pathology COVID-19

(coronavirus disease 2019) and it was officially declared a pandemic on March 11 2.020, after more than 118,000 cases were confirmed in 114 countries with 4291 people dying from this disease (1).

Coronaviruses are enveloped positive-chain RNA viruses, which due to the characteristics of whole-genome sequencing and phylogenetic analysis indicate that the virus causing COVID-19 is a betacoronavirus of the same subgenus of SARS (severe acute respiratory syndrome), so the coronavirus study group of the International Committee on Virus Taxonomy called it SARS CoV 2 which binds to angiotensin-converting enzyme 2 through its spica protein, a relevant protein in research processes for vaccine development (2).

Coronaviruses are classified within the family of Nidovirus, they are divided into 4 genera: alpha, beta, gamma and delta, being the first 2 that are human. As mentioned above, they are enveloped positive-stranded, medium-sized RNA viruses that were initially given their name because of the crown shape it has on electron micrographs, which replicates in the cytoplasm of the host by RNA polymerase that binds intermittently, to produce several nests of RNA molecules. Coronaviruses have a membrane with glycoprotein spicas surrounding the genome, which in turn is enveloped in a helical nucleocapsid in its relaxed form but takes a spherical shape in the virus particle as such (3).

After a person has SARS-CoV-2 infection, they develop detectable serum antibodies against the receptor binding domain of the spica S protein and the respective neutralizing activity (which has been associated as a protective factor in the acquisition and complication of subsequent infections), although this appears to be correlated with the severity of COVID-19 infection. However, they are not the only findings found in the different studies, since, since memory has been found in B lymphocytes and plasma cells, which reflects a long-term humoral response memory, in addition to detection of cell-mediated immunity, since the response has also been identified by CD4 and CD8 T lymphocytes in recovered patients (4,5).

The risk of reinfection by SARS-CoV-2 is decreased if the first infection was recent (less than 6 months), although this can currently change according to the variants of the virus involved; In general, it has been observed that the second infection had less severity compared to the initial one, although this may vary according to the particular condition of each person (6).

Although the exact proportion is not known, asymptomatic people carrying SARS-CoV-2 have been documented in several populations, although this varies according to the study carried out and the analysis applied, since variations have been observed in the determination of this condition (7).

It is estimated that approximately 80% of people develop the mild disease, 15% severe disease with hospitalization and in-hospital management criteria, and the remaining 5% in the intensive care unit,

the latter determined mainly by the requirement of invasive mechanical ventilation, ventilatory failure, shock, sepsis or multiorgan failure, with an overall lethality of 2.3%, The latter based on the patients who have documented the infection, since as mentioned previously, some asymptomatic people are not diagnosed (8).

The most common symptoms of COVID-19 infection are cough, fever, myalgia, headache, dyspnea, odynodynia, diarrhea, nausea, anosmia and ageusia, the latter being characteristic, although not unique to this pathology (9).

However, as previously mentioned, most people develop a mild disease, while the rest evolves in a torpid way presenting greater severity, initially manifesting dyspnea as the main symptom, which occurred approximately between 5 and 8 days of onset of symptoms with an admission to hospitalization in a similar time (9,10).

Subsequently, those who develop greater severity due to COVID-19 present pneumonia, some with progressive deterioration until presenting acute respiratory distress syndrome (ARDS) and subsequent respiratory failure, additionally it has been described that complications such as arrhythmias, heart failure, thromboembolic diseases, renal injury, liver diseases, neurological alterations, among others, may occur (10).

For people who develop mild disease it is estimated a recovery and resolution of the picture of approximately 2 weeks, compared to those who have a serious or critical illness this time is longer, taking even 3 months, several of them with sequelae, which by the natural history of the disease most are related to the lungs (10), However, several systems are affected by this pathology, of which there is increasing knowledge from the different investigations and studies that have been carried out during the pandemic; In the present study, the complications and sequelae documented in the cardiopulmonary, dermatological and oculotorhinolaryngological system will be reviewed.

Objective

Identify the updated reality of the post-COVID-19 sequelae, at the cardiopulmonary, dermatological and oculotolaryngal levels.

Methodology

A systematic search of the literature was carried out, in different databases (PubMed, Google Academics, Science Direct) with the terms COVID, coronavirus disease 2019, COVID-19, SARS-CoV-2, cardiac, pulmonary, cardiopulmonary, dermatology, skin, cutaneous, vestibular, otolaryngology, ocular, long term, sequelae and complications; From the above, several articles of the type case reports, case series, cross-sectional studies, case-control studies, cohort studies, systematic reviews, meta-analyses, among others, were found in a period time from 2019 to the present. For the present review, a total of 67 articles related to the development of complications and sequelae secondary to COVID 19 infection as well as follow-up, management and other related aspects were selected, the above focused on dermatological, cardiopulmonary and oculotolaryngic levels.

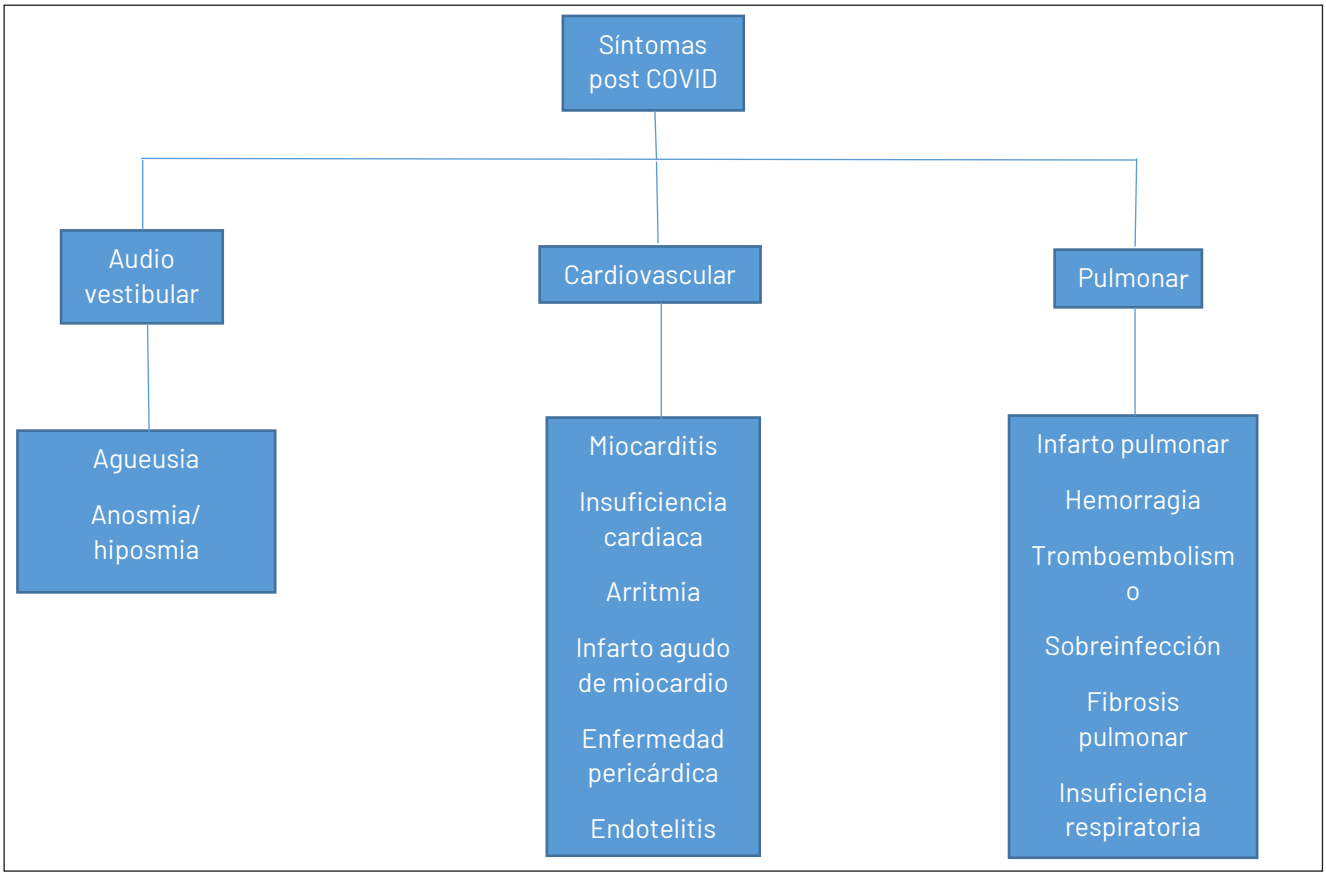
Una mirada actualizada de las secuelas post COVID 19

ha identificado que el tener antecedentes como hipertensión arterial, diabetes mellitus, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, inmunosupresión, etc, aumenta el riesgo de desarrollar COVID-19 que a su vez tiene mayor probabilidad de deterioro clínico de la infección y desarrollo de complicaciones; sin embargo hay otros factores que adicionalmente se encuentran asociados con lo último mencionado y que también están relacionados con antecedentes patológicos de importancia, y es la respuesta inflamatoria por la infección por SARS-CoV-2 con un subsecuente aumento de citoquinas como IL2, IL7, IL10, GSCF, IP10, MCP1, MIP1A y TNFα (11). A pesar de lo anterior y todos los estudios que se han realizado al respecto, no se han generado modelos que permitan predecir específicamente el pronóstico de los diferentes pacientes infectados (12).

Factores inflamatorios como vasculares, procoagulantes, inmunitarios, etc, explican en parte el desarrollo de los síntomas y complicaciones que se pueden dar secundarios a la infección por COVID-19, como la formación de trombos en diferentes lechos vasculares, sensibilización en la respuesta inmunitaria y linfocitaria, degeneración progresiva de los diferentes sistemas, etc, lo que en parte desemboca en las consecuencias presentadas inmediatamente posterior a la infección como secuelas a largo plazo (13), lo anterior ilustrado de mejor manera en las figuras 01 y 02.

Exceptuando las etapas iniciales de la enfermedad, no hay un consenso claro para establecer la temporalidad que determine el momento en el que se encuentra un paciente con COVID-19 al final de la misma (etapa tardía, inmediatamente posterior y periodo en el cual se considera que es post infeccioso a largo plazo); a pesar de ello, los estudios suelen coincidir en que se realice una evaluación de los pacientes que contrajeron SARS-CoV-2 por varios meses (incluso más de 1 año) para poder hacer un adecuado seguimiento de los mismos, dado que se han documentado secuelas hasta esos estadios (14).

Figura 01: Síntomas post COVID-19



Fuente: Tomada y modificada de Silva Andrade B, *Siqueira S, de Assis Soares WR, de Souza Rangel F, Santos NO, Dos Santos Freitas A, et al. Long-COVID and post-COVID health complications: An up-to-date review on clinical conditions and their possible molecular mechanisms. Viruses* [Internet]. 2021;13(4):700.

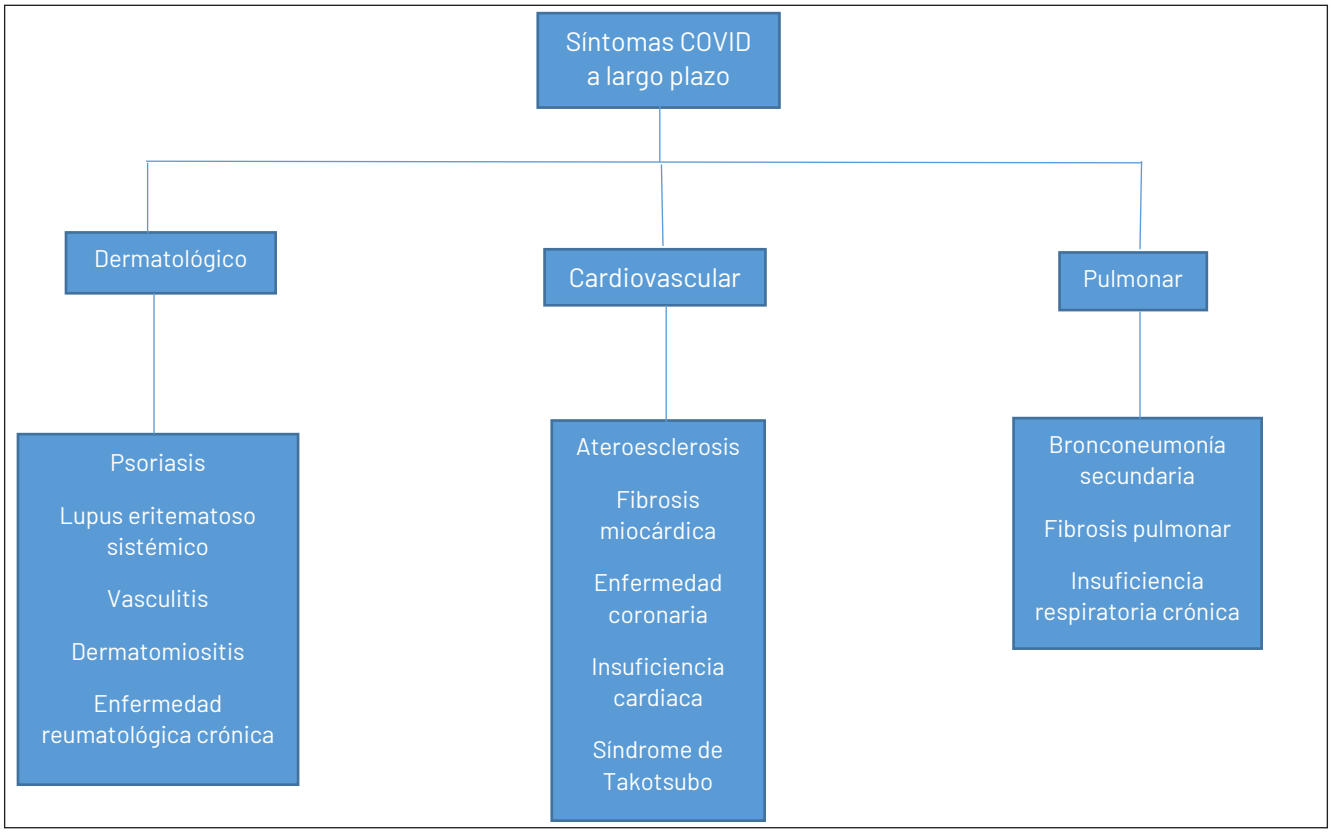
El principal blanco del COVID 19

Aunque se han investigado diferentes vías de transmisión del SARS-CoV-2 (a través de vectores, fecal-oral, orina, etc), se ha identificado que esta se da por medio del contacto de las vías respiratorias superiores, con secreciones como gotas, aerosoles, saliva, entre otras, provenientes de un paciente infectado, lo anterior facilitado por un contacto estrecho entre los mismos sin adecuada protección (15). Parte de la dificultad y las limitaciones para determinar esto es porque se ha documentado que una importante proporción de pacientes son asintomáticos (como se había mencionado previamente), lo cual ha sido observado en diferentes países y contextos (comunidad, cárceles, cruceros, etc), lo anterior no necesariamente relacionado con que no se haya generado algún daño con secuelas posteriores, pues se han detectado anomalías pulmonares identificadas en las tomografías (7,16).

Al ser su ingreso por medio del tracto respiratorio, el desarrollo de la enfermedad, gravedad y complicaciones se dan principalmente a este nivel; posteriormente por la historia natural de la enfermedad y similar a la fisiopatología de los otros virus respiratorios se disemina por el organismo afectando principalmente a los órganos que tienen el receptor de la enzima convertidora de la angiotensina 2, el cual también se expresa a nivel pulmonar.

Uno de los síntomas con mayor porcentaje de presentación, principalmente en aquellos pacientes que desarrollaron una enfermedad moderada a severa es la disnea (que puede ser predominantemente de etiología pulmonar, aunque también puede darse por cuadros cardiacos, infecciosos, neurológicos, psicogénicos, etc) la cual a su vez esta correlacionada con una estancia más prolongada tanto en hospitalización como en unidad de cuidados intensivos. Este es el principal síntoma documentado como secuela a corto, mediano y largo plazo, cuya intensidad puede ser desde leve hasta severa con importante limitación de la funcionalidad de los pacientes, con subsecuentes consecuencias en el estado psicológico, productividad y en diferentes áreas sociales (14,17-22).

Figura 02: Síntomas COVID a largo plazo



Fuente: Tomada y modificada de Silva Andrade B, Siqueira S, de Assis Soares WR, de Souza Rangel F, Santos NO, Dos Santos Freitas A, et al. *Long-COVID and post-COVID health complications: An up-to-date review on clinical conditions and their possible molecular mechanisms. Viruses* [Internet]. 2021;13(4):700.

En cuanto a lo que respecta a los síntomas secuelares del sistema pulmonar, también se han descrito como secuelas la presencia de odinofagia, polipnea, dolor torácico, tos, expectoración excesiva y adinamia (14,17-19).

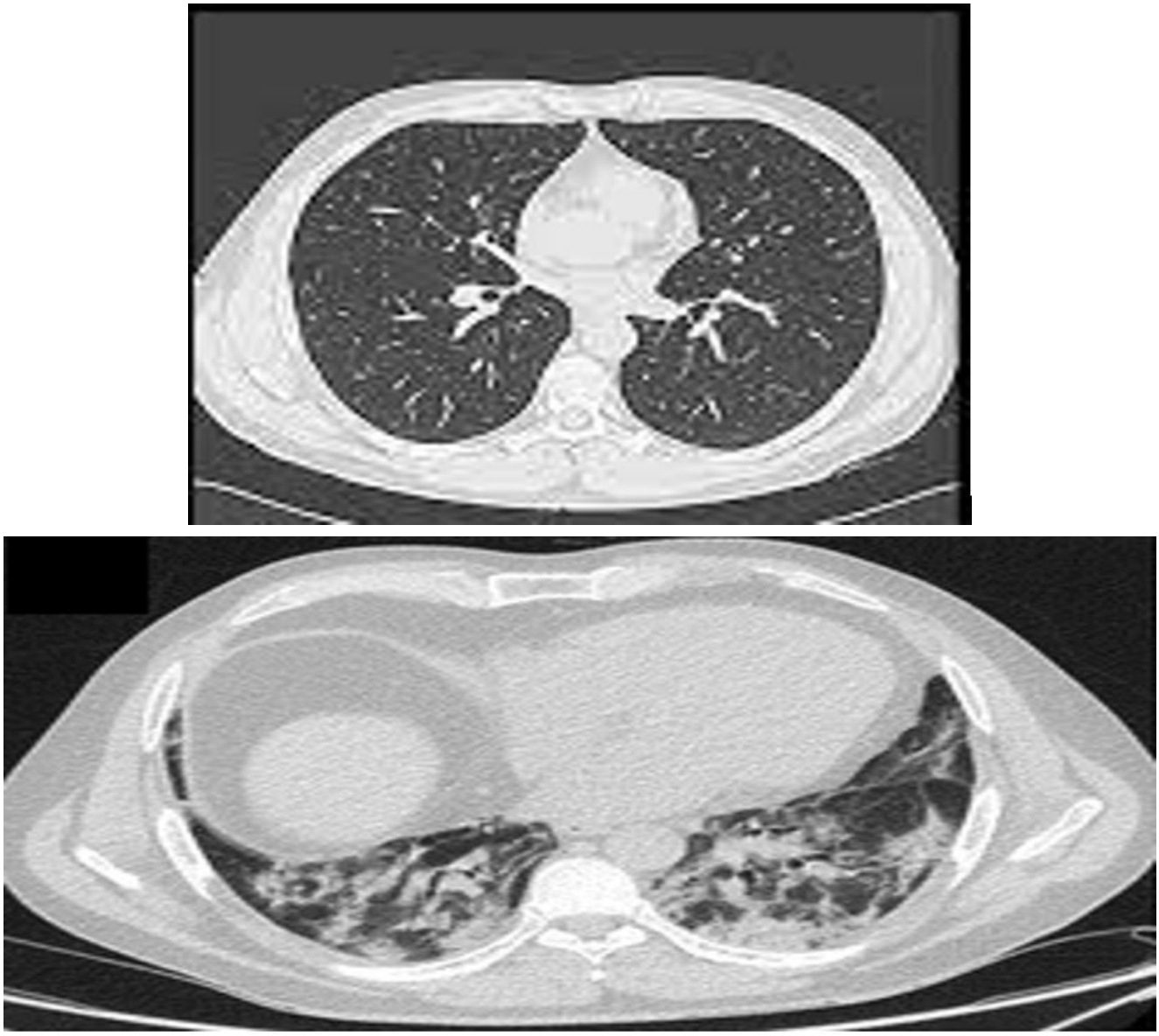
Tanto la disnea, disminución de la clase funcional, alteraciones en varios estudios y otras secuelas son aparentemente debidas por todos los fenómenos fisiopatológicos que se generan por el COVID-19, dentro de ello se encuentra el síndrome de *distress* respiratorio agudo (SDRA) en la etapa más crítica de la enfermedad, lesión alveolar, trombosis de la microcirculación alveolar, lesión de vías respiratorias por citoquinas, fibrosis pulmonar, edema, descamación de neumocítos, formación de membranas hialinas, remodelación intersticial, atrapamiento aéreo, bronquiectasias, engrosamiento de tabiques inter e intralobulillares, entre otros (10,23).

Frente a las alteraciones en los estudios radiológicos, principalmente en la tomografía computarizada se puede encontrar que los pacientes que padecieron COVID-19 pueden presentar consolidación, opacidades en vidrio esmerilado, engrosamiento intersticial, patrón de pavimentación irregular con evidencia de fibrosis (14,17,19,24,25), como se evidencia en la figura 03, pudiéndose apreciar (en un corte axial) los cambios entre un paciente normal (primera imagen) y uno que presento COVID 19 (segunda imagen).

Como se indicó anteriormente hay una importante proporción de pacientes cuya evolución de la enfermedad es tórpida y requieren de manejo con ventilación mecánica invasiva a pesar de los riesgos que conllevan el abordaje con dicha terapia. En una revisión sistemática sobre el barotrauma en pacientes con COVID-19 que necesitaron ventilación mecánica invasiva se encontró que aproximadamente 1 de cada 6 presentó esta complicación, con una mortalidad del 60% (más alta que con otros pacientes sin COVID-19 que requirieron del mismo manejo); adicionalmente a esto se documentó que se aumentaba el riesgo de neumotórax y neumomediastino (26).

Al igual que con otras condiciones críticas que requieren de ventilación mecánica invasiva, en los pacientes con COVID-19 se ha propuesto como medida terapéutica la realización de traqueostomías para mejorar la sobrevida de ellos. En un estudio realizado en España se documentó la realización de 1461 traqueostomias, con un seguimiento estricto de

Figura 3A y 3B: Cambios tomográficos por COVID 19



Fuente: Tomada y modificada de Myall KJ, Mukherjee B, Castanheira AM, Lam JL, Benedetti G, Mak SM, et al. Persistent post-COVID-19 interstitial lung disease. An observational study of corticosteroid treatment. Ann Am Thorac Soc [Internet]. 2021;18(5):799–806.

estos pacientes, encontrándose que al mes el 52,1% logró el destete con una decanulación de estos del 81%, mientras que en el mismo periodo de tiempo el 24.2% continuaba en ventilación mecánica y el 23.7% habían fallecido; las complicaciones y secuelas asociadas a la traqueostomía en esta población son similares a las otras (27-29).

Segunda víctima letal del COVID-19

Frente al sistema cardiovascular se ha identificado que sus alteraciones secundarias al COVID-19 se dan por lesiones tanto directas como indirectas; las lesiones directas son causadas por la infección de las células diana por el virus, mientras que las indirectas se deben principalmente a la respuesta inmunitaria, la reacción inflamatoria, la disfunción circulatoria y la hipoxia. Igualmente se detalla toxicidad viral mediada por ACE2, desregulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, daño de células endoteliales, tromboinflamación, tormenta de citoquinas inducida por desregulación inmune, desajuste entre el suministro y demanda de oxígeno; todo lo anterior aparentemente aumentado en intensidad para aquellos que tienen antecedentes de enfermedad cardiovascular preexistente (ECV) o con complicaciones cardiovasculares (30).

Debido a que el ACE2 se expresa en altos niveles en los tejidos cardiacos, estos tienen una susceptibilidad intrínseca del corazón a la infección por COVID-19 convirtiéndolo en uno de los principales órganos blanco; esto con acentuación en aquellos pacientes que tienen insuficiencia cardiaca de base pues poseen mayor expresión de estos receptores,

ante lo cual tienen mayor riesgo de a una condición grave después de la infección (30-32).

No solamente los pacientes con insuficiencia cardiaca tienen mayor riesgo de deterioro, debido a que aquellos que cursan con una condición o evolución crítica en general pueden presentar neumonía, SDRA, disfunción multiorgánica e inestabilidad hemodinámica, así como varias complicaciones cardiovasculares, siendo el shock cardiogénico la entidad más grave con mayor mortalidad (33).

Uno de los mecanismos involucrados en las alteraciones cardiovasculares secundarias a la infección por COVID-19 (y que se mencionó previamente) es el daño e inflamación endotelial, evidenciado en pacientes que contrajeron la infección y en quienes en estudios histopatológicos se documentaron elementos virales, acumulación de células inflamatorias apoptosis y piroptosis en el endotelio, lo que subsecuentemente produce vasoconstricción, isquemia en los diferentes órganos, edema tisular y un estado procoagulante, con mayor acentuación en aquellos que cursan con disfunción endotelial preexistente (34).

Una de las complicaciones descritas en los pacientes que presentaron COVID-19 es la cardiomiopatía de Takotsubo, que se puede dar como el resultado de la acción del aumento en el tono simpático y el estrés elevado por un entorno inflamado debido a la infección grave, influenciado a su vez por una lesión inmunomediada indirecta, dada la tormenta de citoquinas generada con una elevación de IL-6, ferritina, dimero D y otros biomarcadores inflamatorios y cardiacos (35).

De las complicaciones mayormente documentada es la miocarditis, que en muchas condiciones en la etapa más aguda llega a ser fulminante con una alta letalidad, secundaria a los procesos fisiopatológicos mencionados previamente tanto por acción directa como indirecta por el COVID-19; adicionalmente hay que mencionar que en los estudios realizados en algunos pacientes inmunizados, se encontró mayor riesgo de desarrollo de miocarditis en mayores de 40 años a quienes les fue aplicada la vacuna 'moderna', no encontrándose lo mismo con la vacuna de Pfizer o AstraZeneca (13,14,28,30,33,36-39).

Otras de las complicaciones cardiovasculares frecuentemente encontradas en los pacientes con COVID-19 es la aparición de arritmias de nueva aparición, aproximadamente con una incidencia de hasta el 40%, siendo la taquicardia sinusal la más común (en relación la fisiopatología), sin embargo también con reportes de desarrollo de bradiarritmias, fibrilación auricular, taquicardia ventricular y fibrilación ventricular; cabe aclarar que frente a todo lo anterior también se ha llegado a plantear que todo puede ser secundario a las condiciones sistémicas y no por efecto propio directo de la infección por SARS-CoV-2 (13,29,30,33,36-42).

Dentro de las complicaciones cardiovasculares también resalta la lesión miocárdica y cardiopatía isquémica por enfermedad coronaria, pues también se ha observado que los pacientes que padecen de COVID-19 aumentan su riesgo de estas condiciones, desde cambios en los factores metabólicos y vasculares (dislipidemia, hipercoagulabilidad, desestabilización de placa ateromatosa por citoquinas, etc), como injuria progresiva hasta el punto de avanzar a infarto agudo de miocardio con o sin elevación del ST. (13,14,29,30,33,37,38,39,42-46).

Otro de los eventos mayormente documentados y relacionado a su vez con el desarrollo de otras complicaciones es el estado protrombótico (con niveles elevados de dimero D en el proceso de la infección) que subsecuentemente genera que se desarrolle trombosis arterial y principalmente trombosis venosa, todo lo cual tiene mayor incidencia en los pacientes críticos. Las que mayor importancia han tenido y que han sido documentadas (tanto en estudios imagenológicos como en autopsias) son la trombosis venosa profunda en miembros inferiores, trombosis en arteria pulmonar y embolia pulmonar, que en la etapa más critica puede desencadenar subsecuentemente cor pulmonale e inestabilidad hemodinámica (13,14,28,30,39,43,47-49).

Hay algunas condiciones agudas que se desarrollan principalmente en el paciente crítico que tienen poca persistencia después de la infección por COVID-19 y es el caso de derrame pericárdico y derrame pleural (14).

La condición que en conjunto entre la etapa aguda como en secuelas se presentó con mayor frecuencia fue la insuficiencia cardiaca, desarrollada e instaurada por todo lo anteriormente descrito, reflejándose como la principal causa de persistencia de síntomas cardiovasculares como la disnea, dolor torácico y palpitaciones (13,14, 28-30,33,36-40,42,43).

En la figura 04 se aprecia de manera general varios de los ítems tratados previamente, tanto en la etapa aguda como a largo plazo.

Finalmente es importante mencionar que varias de las complicaciones y secuelas cardiovasculares pueden ser secundarias al manejo farmacológico instaurado para posible control de la patología, la mayoría de ellos antivirales, sin embargo también observado con antimalaricos, corticoides, antibióticos, etc (33) como se puede visualizar en la tabla 01.

Figura 4: Complicaciones agudas y secuelas cardiovasculares por COVID 19

AGUDAS		CRÓNICAS
Síndrome coronario agudo Injuria miocárdica Miocarditis Pericarditis Hipertensión pulmonar	Arritmias Insuficiencia cardíaca Tromboembolismo pulmonar Evento cerebrovascular	Mayor riesgo de reaparición de insuficiencia cardíaca Mayor riesgo de diabetes Mayor riesgo de hipertensión arterial Mayor riesgo de muerte súbita Fibrosis miocárdica

Fuente: *Tobler DL, Pruzansky AJ, Naderi S, Ambrosy AP, Slade JJ. Long-term cardiovascular effects of COVID-19: Emerging data relevant to the cardiovascular clinician. Curr Atheroscler Rep* [Internet]. 2022;24(7):563–70.

Tabla 01: Efectos cardiovasculares secundarios a medicación en el manejo por COVID 19

Medicamento	Mecanismo de acción	Efectos cardiovasculares
Remdesivir	Inhibidor de análogos de nucleótidos de las ARN polimerasas	Puede causar hipotensión, arritmias
Ribavirina	Inhibe la replicación de virus de ARN y ADN	Interactúa con anticoagulantes y puede causar anemia hemolítica severa
Lopinavir/ritonavir	Lopinavir inhibe la proteasa Ritonavir inhibe el metabolismo CYP3A	Interactúa con anticoagulantes, antiplaquetarios, estatinas, antiarrítmicos y puede resultar en QTc prolongado, bloqueos AV, Torsades de pointes
Favipiravir	Inhibe las polimerasas de ARN dependientes de ARN	Interactúa con anticoagulantes, estatinas, antiarrítmicos y puede causar anemia hemolítica severa
Cloroquina e Hidroxicloroquina	Cambia el pH endosomal/orgánulo	Interactúa con antiarrítmicosy puede causar toxicidad miocárdica directa; empeorar la miocardiopatía; alterar la conducción cardíaca; resultar en bloqueo de rama, bloqueo AV, arritmias ventriculares, Torsades de pointes
Azitromicina	Interfiere con la síntesis de proteínas, se une al ribosoma 50s	Interactúa con anticoagulantes, estatinas, antiarrítmicos y otros agentes que prolongan el intervalo QT y puede provocar arritmias, QTc prolongado, Torsades de pointes
Interferón	Activación del sistema inmunológico	Puede causar toxicidad miocárdica directa; empeorar la miocardiopatía; alterar la conducción cardíaca; causar hipotensión o isquemia cardiaca
Metilprednisolona	Reduce la inflamación	Interactúa con anticoagulantesy puede causar retención de líquidos, hipertensión, cambios electrolíticos
Tocilizumab	Inhibe IL-6	Puede aumentar el metabolismo de medicamentos como las estatinas y puede causar hipertensión

Fuente: Tomada de Long B, Brady WJ, Koyfman A, Gottlieb M. Cardiovascular complications in COVID-19. Am J Emerg Med [Internet]. 2020;38(7):1504–7.

El COVID 19 también se lleva en la piel

Aunque las alteraciones cutáneas en el COVID-19 de manera general no representan repercusiones graves para el estado hemodinámico o secuelas que comprometan de manera significativa la funcionalidad de los pacientes, hay varias de ellas que permiten la sospecha y detección temprana de la enfermedad, así como hay algunas que en todo lo que engloba esta pandemia pueden persistir y requieren de atención y seguimiento ambulatorio por parte de dermatología.

En etapas iniciales de la pandemia, siendo el SARS-CoV-2 un virus de reciente descubrimiento, se desconocían todas las manifestaciones que el mismo podía tener, incluyendo las de la piel con los anexos, siendo un área que en primera instancia paso a segundo plano pues la atención se centró en el sistema pulmonar y posteriormente en cada uno de los sistemas afectados que podían comprometer la vida de los pacientes. Al igual que con otras enfermedades infecciosas, la detección temprana del COVID-19 permite un abordaje y tratamiento precoz, aumentando las probabilidades de la recuperación e incluso supervivencia.

Hasta el momento, no se ha descrito alguna lesión secundaria al SARS-CoV-2 que sea patognomónica, y al igual que en otras infecciones víricas presenta

lesiones en la piel que son inespecíficas; en algunos reportes de caso al inicio de la pandemia se había documentado que algunas personas que tuvieron diagnostico positivo de COVID-19 tenían algunas manifestaciones cutáneas como la aparición de petequias similares a las que se dan en el dengue o un exantema maculopapular y vesicular de distribución generalizada con principal sitio de afectación en el tronco con prurito leve o ausente, cuya aparición se daba a los 3 días después del inicio de síntomas sistémicos y desaparición a la semana, pudiéndose confundir con el diagnostico de varicela, sin embargo por falta de estudios histopatológicos no se pudo atribuir directamente la aparición de estas manifestaciones con la infección por COVID-19 (50-52).

Con la realización de múltiples estudios y análisis con los cuales se pudo determinar que en la piel había receptores ACE2 (en un momento generando planteamientos e hipótesis de la posible adquisición del virus por vía percutánea), que en conjunto con la diseminación hematógena y la vasculitis secundaria al COVID-19 son los mecanismos con los cuales se desarrollan las complicaciones, aunque también hay una aparente relación con procesos inmunológicos (reacciones cruzadas con las inmunoglobulinas), secundario a isquemia en el tejido epitelial, etc (53-55).

Aunque aparentemente hay factores ambientales y genéticos que influyen en la aparición de algunas lesiones cutáneas durante la infección por COVID-19 (mayor incidencia en pacientes provenientes de Europa y de Estados Unidos que en Asia u otras regiones), así como de antecedentes de patología autoinmune (incluyendo psoriasis), las que mayor frecuencia de presentación tienen son los sabañones, erupciones maculares, papulares, vesiculares, vasooclusivas, urticaria, petequias, lesiones purpúricas y livedo reticularis (13,14,53-62).

En la figuras 5A se muestra en las fotos sabañones-pseudosabañones (primera imagen) y en la figura 5B áreas de urticaria (segunda imagen), mientras que en la figura 6A se muestran lesiones maculopapulares (primera imagen) y en la figura 6B, áreas livedoides (segunda imagen), todo lo anterior en pacientes con COVID-19 confirmado.

En el contexto de la pandemia se han reportado otras lesiones que no son relacionadas directamente con la infección por COVID-19, como es el caso de urticaria, lesiones por presión, dermatitis de contacto y exacerbación de enfermedades cutáneas preexistentes por uso de elementos de protección personal, dermatitis irritantes agudas y crónicas por lavado excesivo de manos o uso de desinfectantes, dermatosis primarias similares a las descritas previamente pero por uso de algunos

Figuras 5A y 5B: Lesiones dermatológicas secundarias a COVID-19.

Fuente: Tomado de Galván Casas C, Català A, Carretero Hernández G, Rodríguez-Jiménez P, Fernández-Nieto D, Rodríguez-Villa Lario A, et al. *Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases. Br J Dermatol* [Internet]. 2020;183(1):71–7.

medicamentos durante el tratamiento (incluso Stevens-Johnson necrólisis epidérmica tóxica) o lesiones leves y autolimitadas (urticaria, maculas, papulas, vesiculas, etc) atribuidas a la vacunación (55,56,60,63).

¿Es realmente el sistema oculotorrinolaríngico víctima del COVID?

Otro de los sistemas en los cuales se suele hacer menor hincapié es el oculotorrinolaríngico, dado que igualmente sus complicaciones y secuelas no suelen ser prioridad en los pacientes que presentaron cursaron con COVID-19, sin embargo es importante tenerlas en cuenta pues pueden afectar la integridad de la salud de estos.

En las primeras etapas de la pandemia se identificó que uno de los síntomas iniciales y sugestivos de la infección por COVID-19 eran la anosmia y la agueusia

Figuras 6A y 6B: Lesiones dermatológicas secundarias a COVID-19.

Fuente: Tomado de Galván Casas C, Català A, Carretero Hernández G, Rodríguez-Jiménez P, Fernández-Nieto D, Rodríguez-Villa Lario A, et al. Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases. Br J Dermatol [Internet]. 2020;183(1):71–7.

(a pesar de la rinorrea leve), con mayor especificidad que sensibilidad, siendo de los más prevalentes como secuelas en cuanto al sistema oculotorrinolaríngico se refiere (dado a que frente a otros órganos tiene menor frecuencia, llegándose a presentar hasta en el 12.8% de los afectados), síntomas que la mayoría tiene resolución espontanea, aunque se sugiere el seguimiento ambulatorio por los especialistas (13,20,64-68).

En diferentes estudios y poblaciones se ha encontrado que los pacientes con COVID-19 pueden cursar con epistaxis, faringitis, edema faríngeo, congestión nasal, rinitis, sinusitis, otitis externa, mareos, tinnitus, otalgia, otorrea, abscesos y linfadenopatía, siendo todos ellos inespecíficos dado que se pueden presentar por otras infecciones virales; adicionalmente llama la atención que en varios estudios son tomados como síntomas o secuelas otorrinolaringológicas el aumento en la producción de esputo o lesiones y alteraciones relacionadas con el manejo con traqueostomia (64,69,70).

En cuanto al aparato vestibulococlear los resultados de diferentes estudios son contradictorios y algunos son inconclusos, tomando en cuenta que en algunos se describe que a pesar que el mareo sea frecuente en los pacientes con COVID-19 no se ha determinado causalidad directa con la aparición de vértigo en ellos, o que sea una secuela atribuida a esta enfermedad, lo cual también sucede con el caso de la perdida de la audición, todo lo anterior llegándose a presentar en algunos pacientes hasta 1 mes después de la infección; frente a este último tópico hay estudios que atribuyen esta alteración al manejo de los pacientes con cloroquina e hidroxicloroquina, más que por consecuencia por la infección por SARS-CoV-2. En todos los casos los estudios han descrito que en caso de presentarse

estos trastornos el abordaje es el mismo a los pacientes que presentan el mismo cuadro pero sin infección por COVID-19 (13,65,68,70-72).

Frente a la parte ocular, como síntoma inespecífico y frecuentemente encontrado en otras infecciones virales es la conjuntivitis, la cual no se ha visto que perdure como secuela secundaria a la infección por SARS-CoV-2, siendo igualmente extraños otras alteraciones propias del globo ocular; en correlación con el síndrome vertiginoso también se ve asociado a alteraciones visuales, que pueden deberse a romboencefalitis o alteraciones visuales que se pueden presentar secundarias a microvasculopatía retiniana secundaria a la hipoxia por el COVID-19; otras alteraciones relacionadas con los ojos son nódulos retinianos, papiledema, neuritis óptica, palinopsia y de manera anómala y muy infrecuente alteraciones orbitarias (9,73-75).

¿Qué abordajes debemos seguir?

Los pacientes que tuvieron COVID-19 pueden tener diferentes intensidades en las repercusiones de su funcionalidad, lo anterior objetivizado en muchas ocasiones por medio de pruebas de función pulmonar, principalmente espirometría, cuyos hallazgos más relevantes son la alteración en la capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO), presión inspiratoria máxima (PI máx), presión espiratoria máxima (PE máx), capacidad pulmonar total (TLC), volumen espiratorio forzado durante el primer segundo (FEV1), volumen forzado capacidad vital (FVC) y cociente FEV1/FVC, capacidad de difusión y según el caso, patrón restrictivo y/o obstructivo (14,17,20,24).

Aunque con varias terapias se puede modificar la evolución del COVID-19, en varios estudios se ha podido encontrar que aquellos pacientes que recibieron manejo con corticoesteroides presentaron menores complicaciones y mejoría sintomática, radiológica y en pruebas de función pulmonar frente a los que no tuvieron este tratamiento (24,25,28).

Aunque se ha descrito mayor incidencia de complicaciones y secuelas en los pacientes COVID-19 que requirió de hospitalización o manejo en unidad de cuidados intensivos (incluyendo aquellos que requirieron ventilación mecánica invasiva), antecedentes patológicos y de edad avanzada, se ha establecido que la terapia y abordaje de todos los pacientes debe ser individualizada, con optimización en el manejo de las patologías de base si las posee, mejora en los hábitos de vida, vacunación contra la influenza y *S. pneumoniae* e inclusión en terapias de rehabilitación pulmonar, estas últimas con una subsecuente mejoría en la sintomatología y funcionalidad de los pacientes, todo lo anterior con seguimiento idealmente por neumología; aunque no hay un consenso sobre cuánto debe ser el seguimiento de los pacientes, se recomienda que el mismo sea realizado por varios meses-años, dado que otras neumonías, e incluso, pacientes que presentaron infección por SARS y MERS (síndrome respiratorio por coronavirus de oriente medio) desarrollaron secuelas en periodos prolongados de tiempo (20,24,28,29).

Frente al sistema cardiovascular como estudios se recomienda la realización de electrocardiograma (con cambios como anomalías de la onda T y del segmento ST no específicas, inversión de la onda T y desviaciones del segmento PR y del segmento ST (depresión y elevación)), ecocardiograma (algunos con lesión y FEVI conservada) y resonancia magnética por el diagnóstico diferencial del síndrome coronario. El manejo, abordaje y seguimiento de estas condiciones es similar al de los pacientes que no tuvieron COVID-19 (13,14,29,30,33,37,38,39,42-46).

El abordaje de los pacientes que desarrollan miocarditis, su estudio de elección es la resonancia magnética nuclear, pues los biomarcadores carecen de especificidad. En los pacientes sobrevivientes la gran mayoría de veces la miocarditis es una condición resuelta, sin embargo hay casos reportados de pacientes que persisten con la misma (28,30,33,36).

Se ha descrito que hasta el 2 % de los pacientes persistió con alteraciones tromboembólicas al mes de egreso hospitalario, y se ha evidenciado que el manejo es el mismo al instaurado a otras trombosis en contextos diferentes a la infección por COVID-19 (13,14,28,30,39,43,47-49).

La recomendación general de seguimiento de los pacientes es que sean valorados por cardiología (cardiología, electrofisiología y/o hemodinamia según sea el caso), realización periódica de electrocardiograma, ecocardiograma y resonancia magnética (esta última según sospechas diagnosticas principalmente de miocarditis), cambios en los estilos de vida e individualización del tratamiento según las complicaciones presentadas (13,14, 28-30,33,36-40,42,43).

Frente a las secuelas dermatológicas en varios pacientes se documentó persistencia de urticaria de hasta 28 días, lesiones papuloescamosas hasta 70 días, sabañones en hasta 2 meses y alopecia (presentada principalmente en mujeres) (55).

De manera general se ha indicado que los pacientes que presentan estas lesiones deben ser evaluados y tener seguimiento por dermatología, en principio para valoración de diagnósticos diferenciales y en segunda instancia para

determinar tratamientos (manejo tópico, retinoides, antihistamínicos, corticoides o en casos avanzados inmunmoduladores) y recuperación (que según los estudios realizados, dado que la mayoría son lesiones leves, su presentación no difiere frente a aquellos que tienen las mismas alteraciones en la piel y que no son secundarias a la infección por COVID 19) (53-62).

De manera general ante la presencia de síntomas y/o secuelas de estos sistemas secundarias al COVID-19 se recomienda el seguimiento ambulatorio por otorrinolaringología (bien sea de manera presencial o por medio de telemedicina) para el adecuado seguimiento y abordaje, que para la mayoría de condiciones es similar a los casos en los que no son secundarias al SARS-CoV-2, en adición y según sea el caso específico se recomienda valoración por oftalmología y/o neurología según sean las alteraciones presentadas en los ojos secundarias a esta enfermedad (73-76).

En la figura 07 se pude apreciar de manera breve lo expuesto previamente.

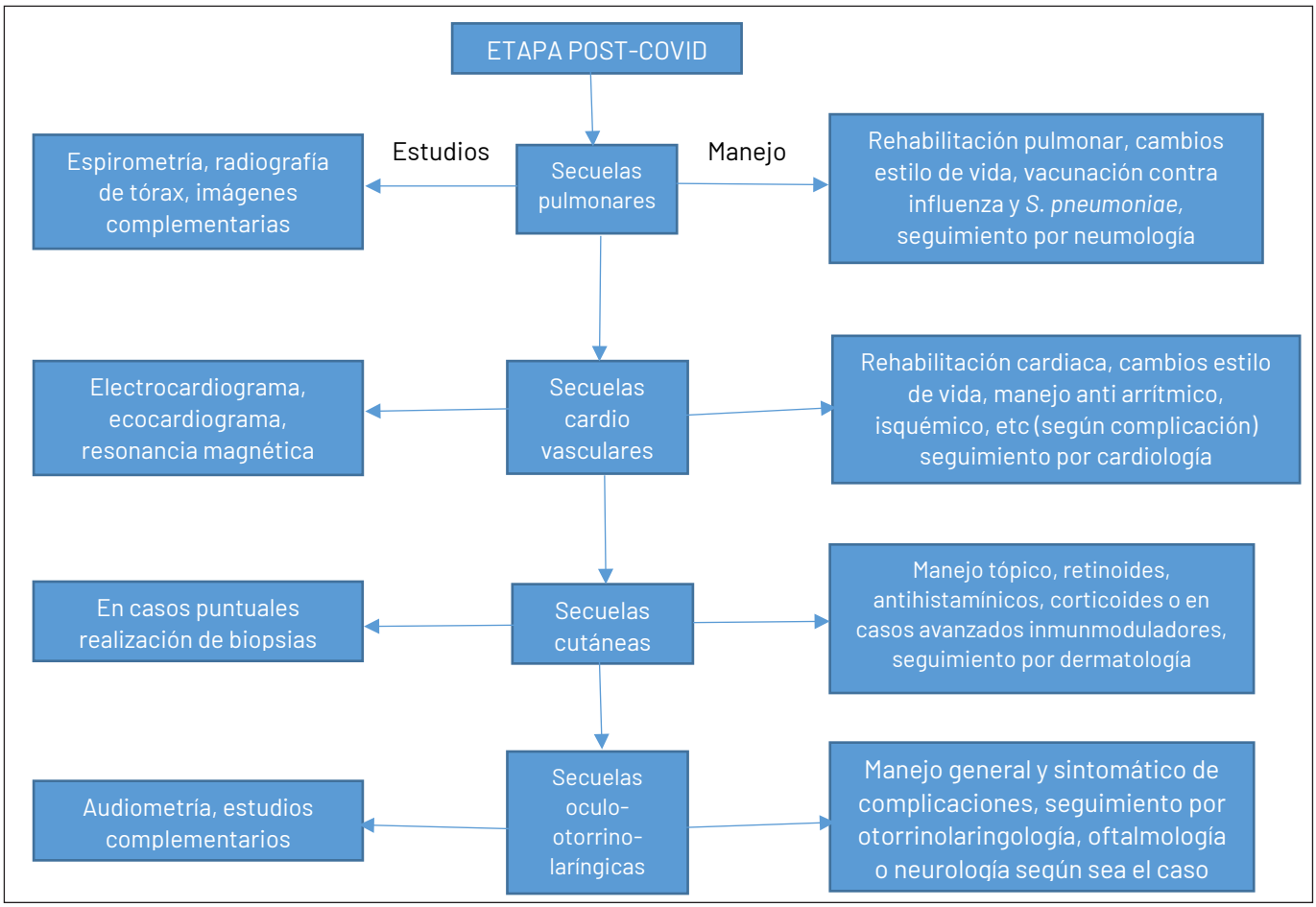
Conclusiones

Gracias al desarrollo de diferentes investigaciones concernientes a los manejos, soportes, tratamientos y principalmente vacunas, se ha disminuido considerablemente a nivel mundial la transmisibilidad del SARS-CoV-2 así como su subsecuente deterioro, complicaciones y mortalidad para aquellos a quienes adquieren la enfermedad.

Debido a que en el 2020 y 2021 se llevaron a cabo múltiples investigaciones por el impacto en salud pública que tuvo el COVID 19, dentro de otros tópicos, se pudo encontrar las complicaciones y secuelas de la enfermedad, estas últimas mayormente documentadas con el paso de los meses por el aumento en la sobrevida, dados los avances mencionados previamente.

Indudablemente la mayor proporción de complicaciones son las pulmonares, siendo en los pacientes críticos el desarrollo de síndrome de *distress* respiratorio agudo (SDRA) con subsecuente insuficiencia respiratoria, como principal etiología de fallecimiento en este grupo; en pacientes

Figura 07: Algoritmo de abordaje en pacientes post COVID-19.



Fuente: Elaboración propia de los autores para finesacademicos de esta revisión.

sobrevivientes destaca como secuela la disnea de variable intensidad, en algunos casos durante varios meses con importante limitación de la funcionalidad, requiriendo seguimiento ambulatorio estricto con realización de terapia para mejorar esta condición.

Debido a la afinidad del SARS-CoV-2 por ACE, se ha establecido que el sistema cardiovascular le sigue en frecuencia con respecto a la aparición de complicaciones y secuelas, resaltando la aparición de arritmias, cardiopatía isquémica, infarto agudo de miocardio, tromboembolismo pulmonar, entre otros. Tanto a los pacientes que presentaron estas complicaciones como a aquellos que no, se pudo establecer que la infección por COVID 19 aumenta el riesgo de enfermedad coronaria, trastornos en el ritmo cardiaco y estados procoagulantes.

Después de lo mencionado, con menor frecuencia se han documentado secuelas y complicaciones en otros sistemas del organismo; es el caso de la piel y anexos, frente a lo cual se pudo evidenciar que los pacientes con COVID 19 podían presentar lesiones exantemáticas de diferente carácter (maculares, papulares, vesiculares, etc), además que también pueden presentar lesiones secundarias a algunos tratamientos, vacunas y por el uso de elementos de protección personal.

Frente a la parte oculotorrinolaríngica se pudo evidenciar, que en menor porcentaje con respecto a lo anterior, algunos pacientes pueden presentar como complicaciones y secuelas anosmia, agueusia, vértigo, alteraciones auditivas y faríngeas, así como inflamación e infección en todas las áreas de las vías respiratorias superiores. Aunque la conjuntivitis es un síntoma usual en el COVID 19, son pocas las secuelas secundarias a la patología relacionadas con el globo ocular, mientras que si se observa mayor proporción las alteraciones neurooftalmológicas, relacionadas con los estados hipóxicos de la infección tanto a nivel de la retina como en el encéfalo.

Tanto en estos como en los otros sistemas no abordados, se sugiere la realización de estudios posteriores para una mayor comprensión del global de complicaciones y secuelas del COVID 19 para mejorar su abordaje.

Responsabilidades morales, éticas y bioéticas

Protección de personas y animales

Los autores declaramos que, para este estudio, no se realizó experimentación en seres humanos ni en animales. Este trabajo de investigación no implica riesgos ni dilemas éticos, por cuanto su desarrollo se hizo con temporalidad retrospectiva. El proyecto fue revisado y aprobado por el comité de investigación del centro hospitalario. En todo momento se cuidó el anonimato y confidencialidad de los datos, así. como la integridad de los pacientes.

Confidencialidad de datos

Los autores declaramos que se han seguido los protocolos de los centros de trabajo en salud, sobre la publicación de los datos presentados de los pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado

Los autores declaramos que en este escrito académico no aparecen datos privados, personales o de juicio de recato propio de los pacientes.

Financiación

No existió financiación para el desarrollo, sustentación académica y difusión pedagógica.

Potencial Conflicto de Interés(es)

Los autores manifiestan que no existe ningún(os) conflicto(s) de interés(es), en lo expuesto en este escrito estrictamente académico.

Bibliografía

1. World Health Organization. WHO Director-General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020. 2020.
2. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. Nat Microbiol [Internet]. 2020;5(4):536–44.
3. Masters PS, Perlman S. Coronaviridae. In: Knipe DM, Howley PM, editors. Fields virology. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer business; 2013. p. 825-858.
4. Khoury DS, Cromer D, Reynaldi A, Schlub TE, Wheatley AK, Juno JA, et al. Neutralizing antibody levels are highly predictive of immune protection from symptomatic SARS-CoV-2 infection. Nat Med [Internet]. 2021;27(7):1205–11.
5. Lynch KL, Whitman JD, Lacanienta NP, Beckerdite EW, Kastner SA, Shy BR, et al. Magnitude and kinetics of anti-severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2 antibody responses and their relationship to disease severity. Clin Infect Dis [Internet]. 2021;72(2):301–8.
6. Harvey RA, Rassen JA, Kabelac CA, Turenne W, Leonard S, Klesh R, et al. Association of SARS-CoV-2 seropositive antibody test with risk of future infection. JAMA Intern Med [Internet]. 2021;181(5):672–9.
7. Oran DP, Topol EJ. Prevalence of asymptomatic SARS-CoV-2 infection : A narrative review: A narrative review. Ann Intern Med [Internet]. 2020;173(5):362–7.
8. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the Coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: Summary of a report of 72 314 cases from the Chinese center for disease control and

prevention: Summary of a report of 72 314 cases from the Chinese center for disease control and prevention. JAMA [Internet]. 2020;323(13):1239–42.
9. Stokes EK, Zambrano LD, Anderson KN, Marder EP, Raz KM, El Burai Felix S, et al. Coronavirus disease 2019 case surveillance - United States, January 22-May 30, 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep [Internet]. 2020;69(24):759–65.
10. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet [Internet]. 2020;395(10223):497–506.
11. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet [Internet]. 2020;395(10223):497–506.
12. Wynants L, Van Calster B, Collins GS, Riley RD, Heinze G, Schuit E, et al. Prediction models for diagnosis and prognosis of covid-19: systematic review and critical appraisal. BMJ [Internet]. 2020;369:m1328.
13. Silva Andrade B, Siqueira S, de Assis Soares WR, de Souza Rangel F, Santos NO, Dos Santos Freitas A, et al. Long-COVID and post-COVID health complications: An up-to-date review on clinical conditions and their possible molecular mechanisms. Viruses [Internet]. 2021;13(4):700.
14. Akbarialiabad H, Taghrir MH, Abdollahi A, Ghahramani N, Kumar M, Paydar S, et al. Long COVID, a comprehensive systematic scoping review. Infection [Internet]. 2021;49(6):1163–86.
15. Meyerowitz EA, Richterman A, Gandhi RT, Sax PE. Transmission of SARS-CoV-2: A review of viral, host, and environmental factors. Ann Intern Med [Internet]. 2021;174(1):69–79.
16. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the Coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: Summary of a report of 72 314 cases from the Chinese center for disease control and prevention: Summary of a report of 72 314 cases from the Chinese center for disease control and prevention. JAMA [Internet]. 2020;323(13):1239–42.
17. Michelen M, Manoharan L, Elkheir N, Cheng V, Dagens A, Hastie C, et al. Characterising long COVID: a living systematic review. BMJ Glob Health [Internet]. 2021;6(9):e005427.
18. Chopra V, Flanders SA, O'Malley M, Malani AN, Prescott HC. Sixty-day outcomes among patients hospitalized with COVID-19. Ann Intern Med [Internet]. 2021;174(4):576–8.
19. Sanchez-Ramirez DC, Normand K, Zhaoyun Y, Torres-Castro R. Long-term impact of COVID-19: A systematic review of the literature and meta-analysis. Biomedicines [Internet]. 2021;9(8):900.
20. Salamanna F, Veronesi F, Martini L, Landini MP, Fini M. Post-COVID-19 syndrome: The persistent symptoms at the post-viral stage of the disease. A systematic review of the current data. Front Med (Lausanne) [Internet]. 2021;8:653516.
21. Wang L, He W, Yu X, Hu D, Bao M, Liu H, et al. Coronavirus disease 2019 in elderly patients: Characteristics and prognostic factors based on 4-week follow-up. J Infect [Internet]. 2020;80(6):639–45.
22. Kamal M, Abo Omirah M, Hussein A, Saeed H. Assessment and characterisation of post-COVID-19 manifestations. Int J Clin Pract [Internet]. 2021;75(3):e13746.
23. Wang F, Kream RM, Stefano GB. Long-term respiratory and neurological sequelae of COVID-19. Med Sci Monit [Internet]. 2020;26:e928996.
24. Boutou AK, Asimakos A, Kortianou E, Vogiatzis I, Tzouvelekis A. Long COVID-19 pulmonary sequelae and management considerations. J Pers Med [Internet]. 2021;11(9):838.
25. Myall KJ, Mukherjee B, Castanheira AM, Lam JL, Benedetti G, Mak SM, et al. Persistent post-COVID-19 interstitial lung disease. An observational study of corticosteroid treatment. Ann Am Thorac Soc [Internet]. 2021;18(5):799–806.
26. Belletti A, Todaro G, Valsecchi G, Losiggio R, Palumbo D, Landoni G, et al. Barotrauma in Coronavirus disease 2019 patients undergoing invasive mechanical ventilation: A systematic literature review: A systematic literature review. Crit Care Med [Internet]. 2022;50(3):491–500.
27. Martin-Villares C, Perez Molina-Ramirez C, Bartolome-Benito M, Bernal-Sprekelsen M, COVID ORL ESP Collaborative Group (*). Outcome of 1890 tracheostomies for critical COVID-19 patients: a national cohort study in Spain. Eur Arch Otorhinolaryngol [Internet]. 2021;278(5):1605–12.
28. Chippa V, Aleem A, Anjum F. Post Acute Coronavirus (COVID-19) Syndrome. En: StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; 2022.
29. Leung TYM, Chan AYL, Chan EW, Chan VKY, Chui CSL, Cowling BJ, et al. Short- and potential long-term adverse health outcomes of COVID-19: a rapid review. Emerg Microbes Infect [Internet]. 2020;9(1):2190–9.
30. Dou Q, Wei X, Zhou K, Yang S, Jia P. Cardiovascular manifestations and mechanisms in patients with COVID-19. Trends Endocrinol Metab [Internet]. 2020;31(12):893–904.
31. Chen L, Li X, Chen M, Feng Y, Xiong C. The ACE2 expression in human heart indicates new potential mechanism of heart injury among patients infected with SARS-CoV-2. Cardiovasc Res [Internet]. 2020;116(6):1097–100.
32. Zheng Y-Y, Ma Y-T, Zhang J-Y, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. Nat Rev Cardiol [Internet]. 2020;17(5):259–60.
33. Long B, Brady WJ, Koyfman A, Gottlieb M. Cardiovascular complications in COVID-19. Am J Emerg Med [Internet]. 2020;38(7):1504–7.
34. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. Lancet [Internet]. 2020;395(10234):1417–8.
35. Tsao CW, Strom JB, Chang JD, Manning WJ. COVID-19-associated stress (takotsubo) cardiomyopathy. Circ Cardiovasc Imaging [Internet]. 2020;13(7):e011222.
36. Chen C, Zhou Y, Wang DW. SARS-CoV-2: a potential novel etiology of fulminant myocarditis. Herz [Internet]. 2020;45(3):230–2.
37. Tobler DL, Pruzansky AJ, Naderi S, Ambrosy AP, Slade JJ. Long-term cardiovascular effects of COVID-19: Emerging data relevant to the cardiovascular clinician. Curr Atheroscler Rep [Internet]. 2022;24(7):563–70.
38. Kuck K-H. Arrhythmias and sudden cardiac death in the COVID-19 pandemic. Herz [Internet]. 2020;45(4):325–6.
39. Xie Y, Xu E, Bowe B, Al-Aly Z. Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19. Nat Med [Internet]. 2022;28(3):583–90.
40. Bhatla A, Mayer MM, Adusumalli S, Hyman MC, Oh E, Tierney A, et al. COVID-19 and cardiac arrhythmias. Heart Rhythm [Internet]. 2020;17(9):1439–44.
41. Patone M, Mei XW, Handunnetthi L, Dixon S, Zaccardi F, Shankar-Hari M, et al. Risks of myocarditis, pericarditis, and cardiac arrhythmias associated with COVID-19 vaccination or SARS-CoV-2 infection. Nat Med

[Internet]. 2022;28(2):410–22.
42. Zhao Y-H, Zhao L, Yang X-C, Wang P. Cardiovascular complications of SARS-CoV-2 infection (COVID-19): a systematic review and meta-analysis. Rev Cardiovasc Med [Internet]. 2021;22(1):159–65.
43. Creel-Bulos C, Hockstein M, Amin N, Melhem S, Truong A, Sharifpour M. Acute cor pulmonale in critically ill patients with covid-19. N Engl J Med [Internet]. 2020;382(21):e70.
44. Wu Q, Zhou L, Sun X, Yan Z, Hu C, Wu J, et al. Altered lipid metabolism in recovered SARS patients twelve years after infection. Sci Rep [Internet]. 2017;7(1):9110.
45. Modin D, Claggett B, Sindet-Pedersen C, Lassen MCH, Skaarup KG, Jensen JUS, et al. Acute COVID-19 and the incidence of ischemic stroke and acute myocardial infarction. Circulation [Internet]. 2020;142(21):2080–2.
46. Saad M, Kennedy KF, Imran H, Louis DW, Shippey E, Poppas A, et al. Association between COVID-19 diagnosis and in-hospital mortality in patients hospitalized with ST-segment elevation myocardial infarction. JAMA [Internet]. 2021;326(19):1940–52.
47. Piazza G, Campia U, Hurwitz S, Snyder JE, Rizzo SM, Pfeferman MB, et al. Registry of arterial and venous thromboembolic complications in patients with COVID-19. J Am Coll Cardiol [Internet]. 2020;76(18):2060–72.
48. Wichmann D, Sperhake J-P, Lütgehetmann M, Steurer S, Edler C, Heinemann A, et al. Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with COVID-19: A prospective cohort study: A prospective cohort study. Ann Intern Med [Internet]. 2020;173(4):268–77.
49. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers DAMPJ, Kant KM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. Thromb Res [Internet]. 2020;191:145–7.
50. Joob B, Wiwanitkit V. COVID-19 can present with a rash and be mistaken for dengue. J Am Acad Dermatol [Internet]. 2020;82(5):e177.
51. Genovese G, Colonna C, Marzano AV. Varicella-like exanthem associated with COVID-19 in an 8-year-old girl: A diagnostic clue? Pediatr Dermatol [Internet]. 2020;37(3):435–6.
52. Marzano AV, Genovese G, Fabbrocini G, Pigatto P, Monfrecola G, Piraccini BM, et al. Varicella-like exanthem as a specific COVID-19-associated skin manifestation: Multicenter case series of 22 patients. J Am Acad Dermatol [Internet]. 2020;83(1):280–5.
53. Gottlieb M, Long B. Dermatologic manifestations and complications of COVID-19. Am J Emerg Med [Internet]. 2020;38(9):1715–21.
54. Zhao Q, Fang X, Pang Z, Zhang B, Liu H, Zhang F. COVID-19 and cutaneous manifestations: a systematic review. J Eur Acad Dermatol Venereol [Internet]. 2020;34(11):2505–10.
55. Seirafianpour F, Sodagar S, Pour Mohammad A, Panahi P, Mozafarpoor S, Almasi S, et al. Cutaneous manifestations and considerations in COVID-19 pandemic: A systematic review. Dermatol Ther [Internet]. 2020;33(6):e13986.
56. Gül Ü. COVID-19 and dermatology. Turk J Med Sci [Internet]. 2020;50(8):1751–9.
57. Galván Casas C, Català A, Carretero Hernández G, Rodríguez-Jiménez P, Fernández-Nieto D, Rodríguez-Villa Lario A, et al. Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases. Br J Dermatol [Internet]. 2020;183(1):71–7.
58. Long B, Brady WJ, Koyfman A, Gottlieb M. Cardiovascular complications in COVID-19. Am J Emerg Med [Internet]. 2020;38(7):1504–7.
59. Recalcati S. Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. J Eur Acad Dermatol Venereol [Internet]. 2020;34(5):e212–3.
60. Gisondi P, Piaserico S, Conti A, Naldi L. Dermatologists and SARS-CoV-2: the impact of the pandemic on daily practice. J Eur Acad Dermatol Venereol [Internet]. 2020;34(6):1196–201.
61. Morey-Olivé M, Espiau M, Mercadal-Hally M, Lera-Carballo E, García-Patos V. Cutaneous manifestations in the current pandemic of coronavirus infection disease (COVID 2019). An Pediatr (Engl Ed) [Internet]. 2020;92(6):374–5.
62. Tan SW, Tam YC, Oh CC. Skin manifestations of COVID-19: A worldwide review. JAAD Int [Internet]. 2021;2:119–33.
63. Seirafianpour F, Pourriyahi H, Gholizadeh Mesgarha M, Pour Mohammad A, Shaka Z, Goodarzi A. A systematic review on mucocutaneous presentations after COVID-19 vaccination and expert recommendations about vaccination of important immune-mediated dermatologic disorders. Dermatol Ther [Internet]. 2022;35(6):e15461.
64. Rickert S, Rahbar R. Pediatric otolaryngology in COVID-19. Otolaryngol Clin North Am [Internet]. 2022;55(6):1321–35.
65. Yılmaz O, Mutlu BÖ, Yaman H, Bayazıt D, Demirhan H, Bayazıt YA. Assessment of balance after recovery from Covid-19 disease. Auris Nasus Larynx [Internet]. 2022;49(2):291–8.
66. Menni C, Valdes AM, Freidin MB, Ganesh S, El-Sayed Moustafa JS, Visconti A, et al. Loss of smell and taste in combination with other symptoms is a strong predictor of COVID-19 infection [Internet]. bioRxiv. 2020.
67. Qiu J, Yang X, Liu L, Wu T, Cui L, Mou Y, et al. Prevalence and prognosis of otorhinolaryngological symptoms in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. Eur Arch Otorhinolaryngol [Internet]. 2022;279(1):49–60.
68. De Luca P, Di Stadio A, Colacurcio V, Marra P, Scarpa A, Ricciardiello F, et al. Long COVID, audiovestibular symptoms and persistent chemosensory dysfunction: a systematic review of the current evidence. Acta Otorhinolaryngol Ital [Internet]. 2022;42(Suppl. 1):S87–93.
69. Cui C, Yao Q, Zhang D, Zhao Y, Zhang K, Nisenbaum E, et al. Approaching otolaryngology patients during the COVID-19 pandemic. Otolaryngol Head Neck Surg [Internet]. 2020;163(1):121–31.
70. Almufarrij I, Uus K, Munro KJ. Does coronavirus affect the audio-vestibular system? A rapid systematic review. Int J Audiol [Internet]. 2020;59(7):487–91.
71. Prayuenyong P, Kasbekar AV, Baguley DM. Clinical implications of chloroquine and hydroxychloroquine ototoxicity for COVID-19 treatment: A mini-review. Front Public Health [Internet]. 2020;8:252.
72. Ong KMC, Cruz TLG. Otologic and vestibular symptoms in COVID-19: A scoping review. World J Otorhinolaryngol Head Neck Surg [Internet]. 2022.
73. Yılmaz O, Mutlu BÖ, Yaman H, Bayazıt D, Demirhan H, Bayazıt YA. Assessment of balance after recovery from Covid-19 disease. Auris Nasus Larynx [Internet]. 2022;49(2):291–8.
74. De Luca P, Di Stadio A, Colacurcio V, Marra P, Scarpa A, Ricciardiello F, et al. Long COVID, audiovestibular symptoms and persistent chemosensory dysfunction: a systematic review of the current evidence. Acta

Otorhinolaryngol Ital [Internet]. 2022;42(Suppl. 1):S87–93.
75. Marsiglia M, Chwalisz BK, Maher M. Neuroradiologic imaging of neurologic and neuro-ophthalmic complications of Coronavirus-19 infection. J Neuroophthalmol [Internet]. 2021;41(4):452–60.
76. Samarrai R, Riccardi AC, Tessema B, Setzen M, Brown SM. Continuation of telemedicine in otolaryngology post-COVID-19: Applications by subspecialty. Am J Otolaryngol [Internet]. 2021;42(3):102928.