

UCUENCA

Universidad de Cuenca

Facultad de Ciencias Médicas

Carrera de Medicina

Secuelas cardiovasculares del COVID 19. Revisión de la literatura

Trabajo de titulación previo a la
obtención del título de Médico


Autores:

Daniela Michelle Durán Ortiz

Claudia Fernanda Farfán Chicaiza

Director:

Darío Aníbal Reinoso Barzallo

ORCID:  0000-0003-4198-0212

Cuenca - Ecuador

2024-05-29

Resumen

Antecedentes: El SARS-CoV-2 causante de la enfermedad por COVID-19, aparece a finales del 2019, sus efectos agudos han sido bien estudiados y caracterizados, pero sus secuelas cardiovasculares aún no se han descrito exhaustivamente, por lo que se realiza la presente revisión. **Objetivo:** Determinar las secuelas cardiovasculares post COVID 19 mediante una revisión de la bibliografía. **Métodos:** Revisión bibliográfica metodológica realizada a través del buscador médico Pubmed, cuya fecha de publicación corresponde al periodo entre 2020 y 2022, en idioma español e inglés y los resultados fueron estructurados y resumidos en una matriz de datos. **Resultados:** Se analizaron un total de 32 publicaciones, las cuales encontraron que las secuelas cardiovasculares son una afectación común del síndrome post COVID 19, demostrando anormalidades cardíacas en las mediciones de resonancia magnética y presentando niveles elevados de troponina en sus muestras. Entre las secuelas se encuentran la miocarditis, pericarditis, hipertensión arterial de nueva aparición, hipertensión pulmonar, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, tromboembolismo, síndrome de taquicardia posterior a COVID 19, accidente cerebrovascular isquémico, arritmias y síncope. **Conclusiones:** La investigación indica que las secuelas cardiovasculares post COVID 19 pueden representar una manifestación clínica esencial, y que los efectos a largo plazo de esta infección serán un desafío para el futuro. Esto llega a ser representativo ya que la cronicidad de las mismas puede generar consecuencias duraderas para los pacientes y los sistemas de salud con amplias implicaciones en la economía y esperanza de vida de la población.

Palabras clave del autor: enfermedad cardiovascular, secuelas cardiovasculares, complicaciones cardiovasculares, síndrome post-covid-19



El contenido de esta obra corresponde al derecho de expresión de los autores y no compromete el pensamiento institucional de la Universidad de Cuenca ni desata su responsabilidad frente a terceros. Los autores asumen la responsabilidad por la propiedad intelectual y los derechos de autor.

Repositorio Institucional: <https://dspace.ucuenca.edu.ec/>

Abstract

Background: SARS-CoV-2 causing COVID-19 disease, appears at the end of 2019, its acute effects have been well studied and characterized, but its cardiovascular sequelae have not yet been comprehensively described, so the present review is performed. Aim: To determine the post-COVID 19 cardiovascular sequelae through a review of the literature. Methods: Methodological bibliographic review carried out through the medical search engine Pubmed, whose publication date corresponds to the period between 2020 and 2022, in Spanish and English language and the results were structured and summarized in a data matrix. Results: A total of 32 publications were analyzed, which found that cardiovascular sequelae are a common affection of post COVID 19 syndrome, demonstrating cardiac abnormalities in MRI measurements and presenting elevated troponin levels in their samples. Sequelae include myocarditis, pericarditis, new-onset hypertension, pulmonary hypertension, heart failure, myocardial infarction, thromboembolism, post-COVID 19 tachycardia syndrome, ischemic stroke, arrhythmias, and syncope. Conclusions: The research indicates that post-COVID 19 cardiovascular sequelae may represent an essential clinical manifestation, and that the long-term effects of this infection will be a challenge for the future. This becomes representative as their chronicity may generate long-lasting consequences for patients and health systems with wide implications on the economy and life expectancy of the population.

Author Keywords: cardiovascular disease, cardiovascular sequelae, cardiovascular complications, post-covid-19 syndrome



The content of this work corresponds to the right of expression of the authors and does not compromise the institutional thinking of the University of Cuenca, nor does it release its responsibility before third parties. The authors assume responsibility for the intellectual property and copyrights.

Institutional Repository: <https://dspace.ucuenca.edu.ec/>

Índice de contenido

Capítulo I	12
1.1 Introducción	12
1.2 Planteamiento del problema	16
1.3 Justificación	17
Capítulo II	19
2.1 Fundamento teórico	19
2.1.1 Factores de Riesgo	19
2.2 COVID-19 postagudo	20
2.2.1 Fisiopatología	22
2.3 Secuelas cardiovasculares post-COVID-19	24
2.3.1 Patologías agudas y subagudas de que dejan secuelas	24
2.3.2 Papel de la vacunación en el Síndrome Post-COVID-19	42
Capítulo III	44
3.1 Objetivos	44
3.1.1 Objetivo general	44
3.1.2 Objetivos específicos	44
Capítulo IV	45
4.1 Diseño metodológico	45
4.1.1 Tipo de investigación	45
4.1.2 Universo y muestra	45
4.2 Criterios de Inclusión	45
4.3 Criterios de exclusión	45
4.4 Fuentes de información	46
4.5 Estrategia de búsqueda	46
4.6 Selección de estudios	46
4.7 Recolección de datos	46
Capítulo V	47
5 Resultados	47
5.1 Calidad metodológica de la evidencia obtenida	66
Capítulo VI	75
6 Discusión	75

Capítulo VII	86
7. Conclusiones y recomendaciones	86
7.1 Conclusiones	86
7.2 Recomendaciones	87
Referencias	89

Índice de tablas

Tabla 1. Síntomas post COVID-19.....	13
Tabla 2. Definiciones de acuerdo a la AHA.....	21
Tabla 3. Definiciones según NICE Reino Unido.....	22
Tabla 4. Secuelas Cardiovasculares Post-Covid-19	55
Tabla 5. Sistema GRADE.....	71

Dedicatoria

Se lo dedicó este triunfo a mi padre que, aunque no este conmigo, no me ha dejado sola y sé que está muy orgulloso de que su pequeña ahora ya es una profesional, juré hacerte sentir orgullo de mi papito así que en donde sea que estés te mando el abrazo más grande y sincero, te amare siempre con todo mi corazón.

Se la dedico también a mi madre y a mi hermana que han sido por quienes sigo luchando este título, me han dado todo lo que ha sido necesario y siempre han estado pendientes de mí, no tienen idea lo agradecida que estoy con la vida por haberme dado seres tan increíbles y seguiré luchando para hacerlas sentir cada día más orgullosas, se los prometo.

También va dedicado a los grandes amigos que me dio la universidad, los que me han animado, apoyado y acompañado todos estos años, estoy infinitamente agradecida y espero tenerlos por toda la vida junto a mí.

Daniela

Dedicatoria

A lo largo de mi vida he podido contar con personas maravillosas, personas que me han ayudado a convertirme en la persona que soy hoy, algunos de ellos ya no están presentes en mi vida, pero sus enseñanzas me acompañarán siempre. A todos ellos dedico el resultado de este trabajo.

A mis padres, Marcia y Julio, quienes me han apoyado en cada paso que doy, quienes han estado a mi lado día y noche, y han sacrificado tanto para verme feliz, por ser mi ejemplo de vida, y sobre todo por creer en mí cuando incluso yo no puedo hacerlo, los amo tanto y cada uno de mis logros se los dedico a ustedes.

A mis hermanos Andrés y Cristhian que creen en mí y que con su apoyo y cariño me impulsan cada día a crecer como persona.

A mi abuelito querido, quien, aunque no está físicamente presente conmigo, sigue siendo con sus enseñanzas y consejos un pilar fundamental en mi vida, gracias por tu amor, dedicación y por enseñarme que no importa que tan difíciles se pongan las cosas, nunca hay que rendirse.

Por último, se la dedico también a mis amigos, aquellos con los que he compartido risas y lágrimas, chistes y secretos, por estar en los días buenos y en los no tan buenos, gracias por hacer cada hora de estudio más soportable con su compañía y sobre todo por ser los increíbles amigos que son, no importa por qué caminos nos lleve la vida, siempre ocuparán un lugar en mi corazón.

Claudia

Agradecimiento

Primero queremos agradecer a nuestros respectivos padres por siempre apoyarnos y habernos guiado a lo largo de la carrera.

También agradecemos a la Universidad de Cuenca por abrirnos sus puertas y habernos brindado la oportunidad de estudiar y convertirnos en profesionales capaces de cumplir con nuestros objetivos.

A nuestro tutor, Dr. Dario Reinoso, por su infinita paciencia, por contestar cada duda que hayamos tenido, por más insignificante que pareciera, formó parte indispensable de este trabajo, con cada consejo, cada sugerencia, por todo su tiempo, gracias por sus palabras de aliento, cuando más lo necesitamos y por estar allí cuando todo se volvía confuso.

Agradecemos además a nuestros docentes que gracias a sus conocimientos, sus consejos y experiencias compartidas, nos han ayudado a formarnos como personas y nos ayudarán a que podamos ser excelentes profesionales a lo largo de nuestra vida.

Gracias de todo corazón a ustedes y, por supuesto, a Dios, por haberlos puesto en nuestro camino.

Daniela Durán

Claudia Farfán

Glosario

ACC: American College of Cardiology

ACE2: Enzima Convertidora de Angiotensina 2

ACOD: Anticoagulantes Orales de Acción Directa

AHA: American Heart Association

CID: Coagulación Intravascular Diseminada

DAMP: Patrones Moleculares Asociados al Daño

ECG: Electrocardiograma

esPAP: Presión sistólica estimada aumentada en la arteriola pulmonar

ETT: Ecocardiograma transtorácico

FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo

HAP: Hipertensión Arterial Pulmonar

HBPM: Heparina de Bajo Peso Molecular

HR: Hazard Ratio

HUTT: Pruebas de mesa basculante con la cabeza arriba

IAM: Infarto Agudo de Miocardio

IAMCEST: Infarto Agudo de Miocardio Con Elevación del Segmento ST

IAMSEST: Infarto Agudo de Miocardio Sin Elevación del Segmento ST

IC: Insuficiencia cardiaca

IECA: Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina

MTC: Miocardiopatía de takotsubo

NICE: Instituto Nacional para la Salud y Excelencia en el Cuidado

OMS: Organización Mundial de la Salud

OPS: Organización Panamericana de la Salud

OR: Razón de probabilidad

PASC: Secuelas post-agudas de infección por SARS-CoV-2

PE: Embolismo Pulmonar

POI: Intolerancia ortostática

POTS: Síndrome de Taquicardia Postural Ortostática

RCGP: Royal College of General Practitioners

RMC: Resonancia Magnética Cardíaca

RMC: Resonancia Magnética Cardiovascular

RVD: Disfunción del ventrículo derecho

SDRA: Síndrome de dificultad respiratoria aguda

TEV: Tromboembolismo Venoso

VD: Ventrículo Derecho

VI: Ventrículo Izquierdo

VITT: Trombocitopenia inmune

VVR: Reacción vasovagal

Capítulo I

1.1 Introducción

El Síndrome Respiratorio Agudo Severo SARS COV 2, causa de la enfermedad ocasionada por coronavirus que ocurrió en Wuhan, provincia de Hubei, China, se ha propagado rápidamente a nivel comunitario, regional e internacional, con un crecimiento exponencial en el número de casos y muertes. (1)

Esta enfermedad se expresa en distintos niveles de gravedad, siendo leve en el 80% de pacientes, el 15% presenta una enfermedad grave y tan solo el 5% se manifiesta en su forma más severa, con insuficiencia respiratoria por ARDS, shock y/o disfunción multiorgánica. (2)

Sobre los efectos a corto y largo plazo de la infección por SARS-CoV-2 a medida que crece nuestra familiaridad con el virus. La investigación revela que muchas personas infectadas con Covid-19 pueden continuar teniendo una amplia gama de síntomas incluso después de que se haya resuelto la infección inicial. Los Institutos Nacionales de Salud reconocen el término "secuelas post agudas de la infección por SARS-CoV-2" para describir la persistencia de los síntomas o el desarrollo de secuelas más de 3 semanas después del inicio de los síntomas agudos de la infección por SARS-CoV-2. Sin embargo, se ha sugerido el nombre "COVID crónica" para las personas cuyos síntomas duran más de 12 semanas. (3)

La Encuesta de infección por coronavirus se recopiló a partir de muestras aleatorias de la comunidad y fue publicada por la Oficina Nacional de Estadísticas del Reino Unido. Según esta encuesta, "el 20% de los encuestados con COVID-19 informaron haber experimentado síntomas durante más de cinco semanas, y el 10% informó haber experimentado síntomas durante más de 12 semanas". Por lo tanto, en diciembre de 2020, 300 000 personas tuvieron síntomas durante cinco semanas a un año. Una investigación encontró que los sobrevivientes de COVID-19 de leves a graves tienen síntomas del síndrome de COVID-19 durante un mínimo de 12 semanas después del tratamiento. Los sujetos informan un promedio de 14 síntomas sin resolver en los seis meses que no han mejorado con el tratamiento y no se explican mediante un diagnóstico alternativo (Tabla 1). (4)

Tabla 1. Síntomas post COVID-19

Síntomas respiratorios	Tos
------------------------	-----

	Disnea
	Afonía
	Sibilancias
Síntomas cardiovasculares	Dolor torácico
	Opresión
	Palpitaciones
	Arritmias
	Taquicardia
	Hipotensión
Síntomas neurológicos	Cefalea
	Mareo
	Acúfenos
	Pérdida del gusto y/o del olfato
	Trastornos del sueño
	Parestesias
	Dolores musculares
	Convulsiones
	Síntomas cognitivos <ul style="list-style-type: none"> - ‘Niebla mental’ - Problemas de memoria

	- Problemas de concentración
Síntomas psiquiátricos	Ansiedad
	Depresión
	Cambios de humor
Síntomas gastrointestinales	Dolor abdominal
	Náuseas
	Diarrea
	Anorexia
	Vómitos
Síntomas sistémicos	Fatiga
	Fiebre
	Dolor
	Artralgias
	Dolor de oído y de garganta

Fuente: Artículos revisados. (4)

Realizado por: Autoras

Se han descrito diferentes complicaciones cardiovasculares asociadas a la enfermedad COVID-19, y por esto el consenso de expertos del ACC de 2022 sobre las secuelas cardiovasculares del COVID-19 en adultos generó una guía destinada a la atención cardiovascular, clasificando las complicaciones cardiovasculares en miocarditis y secuelas post agudas de la infección por SARS-CoV-2 (PASC), como las alteraciones más comunes dadas por el virus del SARS-CoV-2. (5)

Entre las complicaciones más mencionadas y descritas se encuentran la miocarditis, la miocardiopatía de estrés, la pericarditis, la hipertensión de nueva aparición, la hipertensión pulmonar, los eventos coronarios agudos, la descompensación de la insuficiencia cardíaca crónica o de nueva aparición, la enfermedad trombotica arterial y venosa, la taquicardia ortostática postural, cardiomegalia, síndrome de taquicardia postural, taquicardia sinusal inapropiada, accidente cerebrovascular cardioembólico, embolia pulmonar, fibrilación auricular. (3,6–11) También se han observado lesiones y afectación miocárdica tanto en individuos sintomáticos como asintomáticos, así como después de recibir la vacuna de ARNm COVID-19. (5) De acuerdo al Consenso de la Sociedad Mexicana de Cardiología para el seguimiento clínico cardiovascular post-COVID-19 la miocarditis, síndrome de taquicardia postural ortostática, arritmias, pericarditis, enfermedad arterial coronaria son las manifestaciones cardiovasculares del síndrome post-Covid-19, cuya presencia sin manejo médico adecuado representa un riesgo potencial para la función cardíaca. (12) En Alemania, se encontró que el compromiso cardíaco significativo ocurre independientemente de la gravedad de la presentación de la infección original, siendo la perimiocarditis el hallazgo más frecuentemente encontrado, sin embargo, aún hay poca información sobre las secuelas cardiovasculares que se pueden presentar en pacientes que no fueron hospitalizados o que hayan presentado una enfermedad leve o asintomática. (13)

Sin embargo, se sabe poco sobre las posibles secuelas cardiovasculares en pacientes que no fueron hospitalizados o que presentaron una enfermedad leve o asintomática. En Alemania, se encontró que se producía una afectación cardíaca significativa independientemente de la gravedad de la presentación original de la infección, siendo la perimiocarditis el hallazgo más frecuente. El número de preguntas que enfrentan los médicos que atienden a estos pacientes aumenta, incluidas aquellas sobre la evaluación y el tratamiento de estas enfermedades y la reanudación segura de la vida diaria, reconocimos la necesidad de buscar y recopilar recomendaciones actualizadas basadas en evidencia para respaldar la decisión, para así poder enfrentar las demandas que pueden presentarse en el futuro, incluidos los cuidados integrados y la educación en habilidades de cuidados cardiológicos post COVID 19. Es una necesidad encontrar y consolidar sugerencias que ayuden a la toma de decisiones en pacientes post-COVID-19 debido a la escasez de datos sobre las posibles secuelas cardíacas del SARS- CoV -2. (5)

Por lo tanto el objetivo de esta revisión bibliográfica es caracterizar las secuelas cardiovasculares post COVID 19.

1.2 Planteamiento del problema

El SARS-CoV-2, pertenece a la familia coronaviridae, causante de la pandemia que ha afectado al mundo desde finales del 2019 y responsable de la enfermedad infecciosa denominada COVID-19. Esta patología está expresada en la mitad de los casos de forma leve o asintomática, sin embargo, un número importante de pacientes manifiesta su forma más severa, la cual incluye múltiples complicaciones que pueden llegar ocasionar la muerte de un sin número de pacientes. (14)

La OMS y la OPS emiten en su informe actualizado un número oficial de muertes por COVID 19 de 5,4 millones, con un exceso de muertes durante la pandemia de 14,9, siendo el 57% de hombres y 43% de mujeres. El último informe del ministerio de Salud del Ecuador registra 35.904 personas fallecidas por COVID 19 desde el inicio de la pandemia. Según el Instituto Nacional de Estadísticas y censos del año 2021 publicado en septiembre del 2022, el COVID 19 fue la primera causa de muerte en hombres con una mortalidad del 17,0% y de igual manera representa la primera causa en mujeres con una mortalidad de 14,1%. La morbi-mortalidad por COVID 19 ocasionó no solo problemas en la parte clínica, si no trajo consigo fenómenos sociales, económicos, demográficos, médicos, laborales, que mostraban un panorama devastador. (INEC)

La infección viral inicia con la unión del virión a la célula huésped mediante la interacción de la proteína S y su receptor; el SARS-CoV-2 utiliza la enzima convertidora de angiotensina 2 como su receptor para ingresar a las células humanas. El proceso infeccioso continúa evolucionando hasta que el virus, y las células infectadas por éste, sean erradicadas o hasta que el sistema inmunitario no pueda responder adecuadamente, generando una cascada de eventos sistémicos que termina en la afectación de diferentes órganos y tejidos y comprometiendo la vida del paciente. (15)

Las afecciones respiratorias agudas pueden causar activación de vías de coagulación, efectos proinflamatorios y trastorno de las células endoteliales. El SARS-CoV-2 puede producir daño y disfunción miocárdica con aumento de enzimas cardíacas y alteraciones electrocardiográficas importantes. (16,17)

El 13,8% de los pacientes llegan a desarrollar sintomatología severa, estos manifiestan taquipnea mayor a 30 rpm, PO₂ <93%, e infiltrado pulmonar mayor al 50% de la extensión pulmonar en 24-48 horas. El 6,1% de los pacientes se caracterizan por un estado crítico con falla respiratoria, shock séptico, y/o fallo multiorgánico. (7)

De igual manera las personas que cursaron con la enfermedad, pueden quedar con secuelas en diversos órganos y sistemas del cuerpo. Al ser esta enfermedad una afección multisistémica y con la aparición de más evidencia, se motiva a los trabajadores de la salud a investigar y organizar toda la información publicada y descrita a nivel mundial. (7)

Actualmente se han descrito diferentes complicaciones cardiovasculares dadas por el COVID-19 algunas de las más comunes son eventos coronarios agudos, descompensación de insuficiencia cardíaca crónica o aparición de nueva insuficiencia cardíaca, enfermedad trombotica arterial y venosa. Esto presenta a los médicos enormes desafíos para diagnosticar y tratar con precisión estas enfermedades. (7)

Por lo expuesto anteriormente, se plantea la siguiente pregunta ¿Cuáles son las secuelas cardiovasculares del COVID 19?

1.3 Justificación

Debido a que el COVID-19 es una enfermedad reciente, no se encuentra incluida directamente en las prioridades de investigación de MSP, sin embargo, al plantearse sus secuelas cardiovasculares, se prioriza la línea número seis de investigación del Ministerio de Salud Pública en la que se establece las enfermedades cardiovasculares y circulatorias como una prioridad de investigación.

Desde el inicio de la pandemia originada por el COVID-19 la mayoría de estudios se centró en el diagnóstico rápido, el desarrollo y la redirección de nuevas terapias. Sin embargo, el SARS-CoV-2 es más que un simple síndrome respiratorio, ya que los altos niveles de sustancias químicas endógenas que son producidas en respuesta a la inflamación provocada por este virus generan alteraciones y perturbaciones en diferentes tejidos; a nivel global aquellos sobrevivientes de COVID-19 han informado meses de recuperación incompleta pasada la enfermedad aguda, y las patologías cardiovasculares son una de las quejas más comunes después del alta hospitalaria por COVID-19; además de que el impacto a largo plazo de COVID-19 en la salud y la mortalidad cardiovascular se ha ido convirtiendo en una importante preocupación mundial. (1,10)

Cuando se analizan las complicaciones cardiovasculares se han descrito cuadros de daño miocárdico agudo, como es el ejemplo de una investigación en China donde de 538 pacientes con más de 3 meses de alta hospitalaria se encontró que el 13% tenían secuelas cardiovasculares importantes, como aumento de la frecuencia cardíaca en reposo o hipertensión de reciente aparición. Además, se han informado casos de miocarditis, y

anomalías cardíacas en resonancias magnéticas pasados los 2 meses del diagnóstico y superado el cuadro agudo. (7)

Tomando en cuenta la implicación clínica de secuelas cardiológicas dadas por el Sars-CoV-2, vimos necesaria la búsqueda y recopilación de recomendaciones actualizadas y basadas en evidencia que apoyen a la toma de decisiones en pacientes post-COVID-19, para así poder enfrentar las demandas que pueden presentarse en el futuro, incluidos los cuidados integrados y la educación en habilidades de cuidados cardiológicos.

Esta investigación será socializada a los departamentos de la Universidad de Cuenca mediante la entrega de un documento físico, además los resultados se remitirán a la revista de la universidad de Cuenca para su revisión y publicación a fin de compartir los resultados a la comunidad universitaria y profesionales de la salud; como base para estudios posteriores.

Capítulo II

2.1 Fundamento teórico

Meses después del comienzo de los síntomas, “1733 pacientes en Wuhan, China, fueron evaluados integralmente en persona para determinar los efectos a largo plazo del COVID-19 agudo. La mayoría de los pacientes (76%) informaron al menos un síntoma”. (18)

2.1.1 Factores de Riesgo

Los factores de riesgo de síndrome post-COVID-19 identificados incluyen la gravedad de la enfermedad que incluye la necesidad de ingreso hospitalario o en la UCI o la necesidad de soporte ventilatorio en la fase aguda. (4) Las personas que ya tienen alteraciones pulmonares, edad avanzada o tienen sobrepeso corren un mayor riesgo de desarrollar el síndrome post-agudo de COVID-19. Además la diabetes mellitus, la enfermedad renal crónica, la enfermedad cardiovascular, las neoplasias malignas subyacentes y los receptores de trasplantes de órganos se identificaron como grupos de alto riesgo. Sin embargo, todavía se están realizando estudios para establecer la prevalencia de tales comorbilidades como factores de riesgo para el síndrome post-agudo causado por el virus. (19)

Las complicaciones cardíacas de COVID-19 ocurren en el 20-44% de aquellos pacientes que han sido hospitalizados de forma aguda, constituyendo un factor de riesgo para la mortalidad por COVID-19. (20)

Los pacientes que presentan niveles altos de troponina durante la enfermedad aguda tienen más probabilidades de poseer recuentos leucocitarios más altos y tiempos de protrombina prolongados, aumentando así el riesgo de generar las enfermedades post agudas. Los historiales clínicos de todos los pacientes que hayan sido hospitalizados por COVID-19 deben ser inspeccionados cuidadosamente para detectar neumonía en el período de infección activa y poder indicar una evaluación cardíaca adicional. Además, el uso prolongado de corticosteroides puede aumentar la diseminación viral, lo que aumenta las probabilidades de desarrollar secuelas cardiovasculares y sistémicas. (21)

La vacunación contra el SARS-CoV2 se ha asociado con un riesgo reducido de infección a largo plazo de COVID-19, según un estudio observacional de cohortes en el Reino Unido, se ha demostrado que la vacunación de dos dosis reduce los síntomas de la infección por COVID-19 agudo y así mismo reduce la incidencia a largo plazo de COVID en aproximadamente un 50% de pacientes infectados después de la vacunación. La protección

de la inmunización parece tener una duración de largo plazo en cuanto a mortalidad, gravedad de la enfermedad y desarrollo a largo plazo de COVID-19. (22)

2.2 COVID-19 postagudo

De acuerdo a la AHA una gran cantidad de pacientes puede experimentar complicaciones a largo plazo de la infección por SARS-CoV-2, llamadas síndrome COVID-19 post-agudo. (23) Existen varias definiciones dadas a la persistencia de los síntomas y el virus SARS-CoV-2 más allá del tiempo definido de la fase aguda. (Tabla. 2)

El RCGP divide la infección por COVID-19 en 3 fases. Si bien una gran cantidad de personas que tienen la enfermedad leve a moderada se recuperan en 2 semanas, también existe un porcentaje que no regresa a la normalidad incluso después de 14-21 días. Tenforde et al. encontró que alrededor del 35% de los encuestados eran sintomáticos, y de este porcentaje el 47 % era mayor a 50 años. El síndrome de COVID-19 postagudo ha recibido numerosos apelativos, incluidos COVID de larga duración, COVID de larga distancia y síndrome de COVID postagudo. (9)

Tabla 2. Definiciones de acuerdo a la AHA.

COVID-19 agudo	Signos y síntomas de la infección que persisten hasta 4 semanas
COVID-19 sintomático continuo	Signos y síntomas que van de 4 hasta las 12 semanas
Síndrome post-COVID-19	Signos y síntomas que persisten después de 12 semanas
COVID-19 prolongado	Signos y síntomas que continúan o desarrollan después de la fase aguda de la enfermedad incluyendo el COVID-19 sintomático continuo y síndrome post-COVID-19

Fuente: AHA (23)

Realizado por: Autoras

El Instituto Nacional para la Salud y Excelencia en el Cuidado del Reino Unido también realiza varias distinciones entre las distintas etapas de la enfermedad (cuadro 4). Además, reconoce que los síntomas pueden superponerse, fluctuar y cambiar con el tiempo, manifestándose como brotes en algunos casos y afectando todos los sistemas corporales. (4)

Según NICE (Tabla. 3), el término ‘COVID persistente’ se usa para describir signos y síntomas que continúan o se desarrollan después del COVID-19 agudo, incluyendo tanto el síndrome COVID-19 sintomático en curso como el síndrome post-COVID-19. (4)

Tabla 3. Definiciones según NICE Reino Unido.

Covid-19 aguda	Los signos y síntomas persisten por más de 4 semanas.
Covid-19 sintomática en curso	Los signos y síntomas tienen una duración de 4 a 12 semanas.
síndrome post Covid-19	Conjunto de signos y síntomas que se desarrollan durante o después de una infección compatible con COVID-19 y que continúan durante más de 12 semanas y no se explican mediante un diagnóstico alternativo.
COVID persistente	Es usado para describir los signos y síntomas que continúan o se desarrollan después del COVID-19 agudo, e incluye tanto el síndrome COVID-19 sintomático en curso como el síndrome post-COVID-19.

Fuente: Artículos revisados. (4)

Realizado por: Autoras

La OMS define a los efectos agudos de la infección por SARS-CoV-2 como una afección que ocurre en una persona con antecedentes de infección por SARS-CoV-2 probable o contagiosa, generalmente asociada con una nueva infección por coronavirus por lo general 3

meses desde la aparición del COVID-19, con síntomas que duran al menos 2 meses y que no pueden ser explicados por un diagnóstico alternativo. (10)

Con todas estas definiciones se puede considerar al COVID-19 post agudo como síntomas después de la infección por COVID-19 que persisten durante 4-12 o > 12 semanas, a pesar de estas definiciones su prevalencia es aún difícil de establecer. (24)

El síndrome post-COVID-19 aún no se conoce ni comprende completamente, ya que afecta a los sobrevivientes de COVID-19 en distintos niveles de gravedad de la enfermedad, múltiples sistemas y en todos los grupos etarios. (10)

2.2.1 Fisiopatología

Si bien se desconocen con exactitud los mecanismos responsables de las complicaciones a largo plazo de la infección por COVID-19, se ha propuesto que los posibles mecanismos son: cambios fisiopatológicos específicos del virus; aberraciones inmunológicas y daño inflamatorio en respuesta a la infección aguda; y secuelas esperadas de la enfermedad poscrítica. (18)

Entre los mecanismos propios del virus se incluye al daño tisular viral directo; la ACE2 es el receptor específico para SARS-CoV-2, que está expresado en varias partes del cuerpo, y activa la proteína espiga a través de la serina proteasa 2 transmembrana, lo que permite que el virus ingrese a las células diana. Estos receptores expresados en una variedad de células sugieren que el daño tisular directo puede ser un mecanismo importante para el desarrollo de la infección por SARS-CoV-2. (25)

Además de la infección celular directa, existen varios otros mecanismos que podrían explicar la fisiopatología que conduce al trastorno sistémico multiorgánico de COVID-19. Otras vías que conducen a complicaciones a largo plazo de COVID-19 incluyen daño endotelial, desregulación del sistema inmunitario e hipercoagulabilidad, que suele conducir a trombosis. La detección de células T autorreactivas en autopsias de personas fallecidas infectadas con COVID-19 sugiere una desregulación del sistema inmunitario, posiblemente a través de mecanismos similares a las enfermedades autoinmunes. (26)

Existen casos de pacientes con COVID-19 que 3 meses después de la enfermedad aguda, se les realizó la prueba de PCR y continuaron siendo positivos para el virus; así mismo otros estudios han demostrado casos de diseminación de SARS-CoV-2 por PCR hasta por 4

meses. Por lo tanto, se ha probado que es posible que el virus se mantenga en el cuerpo, induciendo activación inmunitaria y contribuyendo al síndrome post COVID agudo. (27)

El receptor ACE2 es responsable de varias funciones fisiológicas en el sistema cardiovascular, encontrándose en el 9,87% de los cardiomiocitos del corazón defectuoso en un estudio de secuenciación de ARN. Al igual que en las complicaciones a largo plazo en general del COVID-19, los mecanismos de daño cardíaco incluyen rutas directas e indirectas. La lesión directa se produce por la infiltración viral de los cardiomiocitos, mientras que la lesión indirecta está mediada por lesión hipóxica inducida por insuficiencia respiratoria, tormenta de citocinas, la cual es un hallazgo constante entre los pacientes, y da como resultado la fuga de histonas intracelulares, patrones moleculares asociados al daño y lipoproteínas oxidadas, las cuales activan la cascada inflamatoria en un círculo vicioso que produce un daño miocárdico extenso, además existe una inflamación sistémica, hipercoagulabilidad, desregulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, y desregulación del sistema inmunitarios que también contribuye al daño miocárdico. (9)

Debido a estos mecanismos se produce hipertrofia, fibrosis, hiperinflamación y remodelación cardíaca. Estos cambios patológicos en la morfología histológica y macroscópica del corazón pueden predisponer a los pacientes a diversas agresiones cardíacas en la fase post aguda del COVID-19. También existe compromiso miocárdico en pacientes con COVID-19, donde el SARS-CoV2 se localiza principalmente en las células intersticiales y los macrófagos que invaden el miocardio. (9)

La disfunción miocárdica clínicamente relevante puede presentarse como miocarditis, insuficiencia cardíaca, miocardiopatía por estrés y shock cardiogénico. En la fase post-aguda de COVID-19, el daño mediado por citocinas desemboca en trombogénesis, disminución del suministro de oxígeno, desestabilización de la placa coronaria, progresión de ECV crónica a enfermedad inestable, aumento de la demanda metabólica y reducción de la reserva cardíaca. (9)

La función endotelial se ve afectada negativamente por la inflamación sistémica, aumenta la liberación del factor de Von Willebrand, facilitando la unión plaqueta-endotelio y plaqueta-plaqueta. De forma opuesta, se reduce la actividad de los factores antitrombóticos, el inhibidor de la vía del factor tisular y la proteína C. En la circulación arterial, la inflamación también promueve la progresión de la placa ateromatosa, afectando la hemodinámica local y la estabilidad de la placa, predisponiendo a la ruptura y erosión de la placa, lo que puede conducir a la trombosis. (28) De igual manera la infección por SARS-CoV-2 afecta el sistema

vascular y las propiedades de coagulación dañando las paredes vasculares y provocando la formación de trombos tanto en vasos grandes como en microvasos, los efectos de los trastornos de la microcirculación, como la constricción o la oclusión de capilares individuales, siguen sin estar claros hasta que se desarrollen más estudios. (29)

2.3 Secuelas cardiovasculares post-COVID-19

Los informes sobre la persistencia de los síntomas persistentes del COVID-19 comienzan a aparecer en abril de 2020; cuando habiendo pacientes con buena salud general antes de la infección, o con comorbilidades mínimas o nulas, estos comenzaron a experimentar síntomas prolongados y recurrencias cíclicas. Este síndrome post-COVID-19 es poco conocido y afecta a los sobrevivientes en todos los niveles de gravedad de la enfermedad; se ha asociado principalmente con disnea y fatiga posteriores al alta, aunque puede presentarse como patologías más graves, haciendo énfasis en las secuelas cardiovasculares. (9)

2.3.1 Patologías agudas y subagudas de que dejan secuelas

2.3.1.1 Miocarditis

La determinación de las variables que ponen a una persona en riesgo de padecer una miocarditis causada por el COVID-19 sigue siendo un campo de investigación activo. “Se analizaron 38 pacientes con miocarditis causada por infección por SARS-CoV-2, 26 de ellos (68%) eran varones llegando a considerarlo así un posible factor de riesgo”. (5) “Los informes iniciales basados en estudios de imágenes por resonancia magnética mostraron un 78 % de pacientes con anomalías miocárdicas y un 60 % con miocarditis en curso de 2 a 3 meses después de la infección por COVID-19”. En otros estudios, “aproximadamente 10 semanas después de la infección por SARS-CoV-2, al 37 % de los pacientes también se les diagnosticó miocarditis, a pesar de que solo la mitad de los encuestados tenían síntomas de infección por COVID-19”. (30)

También se ha descubierto que las personas que se cree que tienen un riesgo bajo de padecer covid-19 grave, como los atletas jóvenes que compiten a alto nivel, pueden tener una miocarditis persistente al menos 2 años después de recuperarse de covid-19. (31) Además, se detectó miocarditis en hasta el 2,3% de los participantes en una amplia investigación que analizó a atletas universitarios jóvenes, sanos y competitivos. La mayoría de los casos de miocarditis descubiertos eran asintomáticos y se detectaron mediante resonancia magnética cardíaca meses después de haber presentado la infección. (26)

Es importante destacar que existe una relación beneficio-riesgo muy favorable con la vacuna COVID-19 para todos los grupos de edad y sexo evaluados hasta ahora. Esto es particularmente cierto cuando se hace un inventario de los graves riesgos de la infección por SARS-CoV-2, incluida una tasa de mortalidad de 1-10 por millón de individuos de 12-29 años. Al 22 de mayo de 2021, se estimó que por cada millón de individuos varones de 12- 29 años a los que se administre una segunda dosis de la vacuna COVID-19 ARNm, se esperarían aproximadamente 39-47 casos de miocarditis, pero 560 hospitalizaciones, 138 ingresos en unidades de cuidados de cuidados intensivos y 6 muertes. (5)

La Miocarditis es identificada por las siguientes características 1) síntomas cardíacos (dolor torácico, síncope, disnea, palpitaciones) 2) nivel elevado de troponina cardíaca (cTn); y 3) un electrocardiograma que muestra hallazgos electrocardiográficos (inversión difusa de la onda T, elevación del segmento ST sin descenso recíproco del segmento ST, prolongación de la duración del complejo QRS), ecocardiográficos (anomalías del movimiento de la pared del ventrículo izquierdo, a menudo observadas en un distribución no coronaria), y/o histopatológicos anormales en la biopsia (infiltrados miocárdicos inflamatorios asociados con degeneración y necrosis de miocitos) o en la evaluación post mortem en ausencia de enfermedad arterial coronaria epicárdica limitante del flujo. (5)

Se la puede clasificar de acuerdo a los siguientes criterios:

Para determinar una posible miocarditis se necesita: 1) síntomas cardíacos 2) valor de cTn elevada, y 3) hallazgos electrocardiográficos y/o ecocardiográficos anormales, pero a) sin evidencia de miocarditis aguda en biopsias o RMC, b) no se realiza ningún procedimiento. (5)

La miocarditis probable se caracterizada por anormalidades compatibles con antecedentes miocarditis en una RMC y/o biopsia realizada dentro de los 6 meses posteriores a la exposición al SARS-CoV-2 en una RMC y/o biopsia realizada dentro de los 6 meses posteriores a la exposición al SARS-CoV-2. (5)

En los casos de miocarditis confirmada con síntomas leves a intermedios, se aconseja la hospitalización, preferiblemente en un centro especializado en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca. Las personas que presentan un curso fulminante de miocarditis por ejemplo, las que tienen shock cardiogénico, taquicardia ventricular prolongada o bloqueo auriculoventricular progresivo deben ser tratadas de forma análoga a como se tratan otros tipos de miocarditis. (5)

Cabe señalar que el tratamiento de la miocarditis viral aguda difiere según la gravedad y presentación inicial del paciente, en formas fulminantes, el manejo inicial es el de shock

cardiogénico y se basa en la hospitalización en unidad de cuidados intensivos, continua monitorización del ritmo cardíaco y de la presión arterial invasiva, corrección cuidadosa de la posible hipovolemia, y uso de terapias inotrópicas y vasopresoras, principalmente dobutamina y noradrenalina. En las formas aguda y crónica, el tratamiento es por analogía idéntico al tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica. En ausencia de signos de bajo rendimiento, el tratamiento combina diuréticos en caso de edema pulmonar o signos de sobrecarga, inhibidores de la enzima convertidora, bloqueadores beta y antialdosterona. (32)

Describir con precisión la frecuencia, el tipo y la gravedad de la miocarditis y el daño miocárdico observados, se requieren más estudios transversales y sistemáticos para comprender mejor los factores de riesgo, los mecanismos, los enfoques diagnósticos y terapéuticos preferidos y el pronóstico de la miocarditis mediada por virus. También se necesitan ensayos para diagnosticar y tratar a pacientes con miocarditis asociada al SARS-CoV - 2 para recopilar datos más definitivos. (5)

2.3.1.2 Miocardiopatía por estrés (Síndrome de Takotsubo)

La infección por el virus SARS-CoV-2 puede convertirse en un síndrome post agudo por COVID-19 después de algunas semanas. (33) El síndrome de Takotsubo, o miocardiopatía inducida por estrés, se caracteriza por la disfunción ventricular segmentaria aguda. (34)

Se encontró que la mayoría de los casos de STT se desarrollaron en pacientes con COVID-19 mayores de 60 años, mostrando una edad promedio de 70,8 años. Además, es más frecuente en mujeres con COVID-19 que en hombres. (35,36)

Los pacientes suelen acudir con síntomas similares a los asociados al síndrome coronario agudo, como falta de aire, tensión arterial baja y molestias torácicas. Dos de los instrumentos diagnósticos que utilizan los médicos para establecer el diagnóstico de miocardiopatía inducida por el esfuerzo. Dado que el síndrome es un diagnóstico de exclusión, los angiogramas no revelan obstrucciones arteriales sustanciales, pero los ecocardiogramas sí revelan disfunción segmentaria del ventrículo izquierdo. (33,34)

El diagnóstico del síndrome de Takotsubo en COVID-19 es difícil, basándose en la ecocardiografía y la probabilidad de Takotsubo según la escala InterTAK. (33)

Siguen surgiendo dudas sobre la medicación que debe administrarse en esta situación. En el tratamiento de la insuficiencia cardíaca, los médicos recurren con frecuencia a los IECA, los betabloqueantes y los diuréticos. No se sabe si existen soluciones a largo plazo, pero se ha demostrado que el uso continuado de betabloqueantes puede prevenir las recurrencias y

reducir el efecto de las sustancias químicas del estrés. Los pacientes también podrían participar en psicoanálisis para facilitar su recuperación de la tensión emocional, que es un factor prevalente en el Síndrome de Takotsubo. (34)

Las diferencias en el síndrome de Takotsubo en COVID-19, demostradas hasta la fecha, requieren confirmación en estudios prospectivos posteriores y discusión sobre la verificación de los criterios para el diagnóstico de ST en pacientes con COVID-19. (33)

La enfermedad parece ser más prevalente en este periodo de COVID-19, lo que puede deberse a complicaciones cardiovasculares inducidas directa o tangencialmente por el virus, o puede deberse al mayor impacto psicológico de la pandemia. Es necesario llevar a cabo más estudios con grupos de muestras más grandes si queremos hacernos una idea más clara de cuánto ha aumentado el número general de casos que se manifiestan con complicaciones de miocardiopatía inducida por el estrés. (34) La cantidad de factores de estrés asociados con enfermarse de COVID-19 aumenta el riesgo de síndrome de Takotsubo. Las diferencias en el síndrome de Takotsubo en COVID-19, demostradas hasta la fecha, requieren confirmación en estudios prospectivos posteriores y discusión sobre la verificación de los criterios para su diagnóstico en pacientes con COVID-19. (33)

Khalid Ahmed S; et al. “realizaron una revisión sistemática donde se compilaron estudios que incluyeron a personas que desarrollaron miocardiopatía cardíaca de takotsubo luego de recibir vacunas contra COVID-19; el 80% recibió la vacuna mRNA COVID-19, mientras que el 20% recibió otros tipos. La miocardiopatía de takotsubo ocurrió en el 50% de los pacientes que recibieron la primera dosis y en otro 40% después de la segunda dosis de vacunas contra el COVID-19. Pasó una media de 2,62 días hasta el inicio de los síntomas. Todos los casos tenían una prueba de troponina elevada y hallazgos ECG anormales. Por lo que hay que considerar que si las complicaciones de la miocardiopatía de takotsubo asociadas con la vacunación contra el COVID-19 son raras, pero podrían poner en peligro la vida”. (37).

2.3.1.3 Pericarditis

Lloyd Dini et al. “evaluó 180 pacientes previamente afectados por COVID-19, de los cuales el 22% sufrieron pericarditis aguda al menos 12 semanas después de un resultado negativo para SARS-CoV2”. (38)

La incidencia de pericarditis aguda se informó como 27,7 casos por 100000 habitantes por año en un área urbana italiana. La tasa de mortalidad varía según la edad siendo inferior al 5% hasta la sexta década, y aumenta progresivamente por cada año de edad en personas

de 60 años o más. La recurrencia afecta aproximadamente al 30% de los pacientes dentro de los 18 meses posteriores a un primer episodio de pericarditis aguda. (39)

Esta enfermedad tiene un amplio espectro etiológico, pero a menudo no se identifica una causa específica, y el diagnóstico de los casos idiopáticos es esencialmente un diagnóstico de exclusión, respaldado por la presencia de ≥ 2 de los siguientes: dolor torácico, fricción/roce pericárdico, cambios electrocardiográficos y derrame pericárdico sin evidencia de causas infecciosas o no infecciosas subyacentes. Sin embargo, los mecanismos inmunológicos específicos que ocurren en la afectación cardíaca, incluida la pericarditis, después de la recuperación de la infección por SARS-CoV-2 siguen siendo desconocidos. (39)

Con respecto a la relación entre COVID-19 y las enfermedades pericárdicas, la pericarditis parece ser común en la infección aguda pero rara en el período post agudo de COVID-19, mientras que los derrames pericárdicos pequeños pueden ser relativamente comunes en el período post agudo de COVID-19. En pacientes hospitalizados con COVID-19, los cambios agudos difusos del ST compatibles con pericarditis estuvieron presentes en el 12 % de los sujetos. (39) En el período postagudo de COVID-19, se identificó un derrame pericárdico mediante RMC en una proporción de pacientes que oscilaba entre el 5 y el 20%. (13)

La aspirina, AINES y la colchicina son los pilares del tratamiento de la pericarditis, y muchos pacientes responden por completo sin necesidad de tratamiento adicional. En general, se recomienda el uso limitado de glucocorticoides, particularmente si se desconoce la etiología, ya que la terapia con corticosteroides es un factor de riesgo independiente para la recurrencia. Una posible explicación de este hallazgo es que los corticosteroides podrían afectar la eliminación del virus. Por el contrario, los glucocorticoides son efectivos, y por lo tanto recomendados, en la pericarditis relacionada con enfermedades autoinmunes debido al diferente mecanismo patogénico. La pericarditis post-COVID puede estar relacionada con la inflamación continúa sostenida por la persistencia del ácido nucleico viral sin virus con replicación en el pericardio. Por lo tanto, los glucocorticoides pueden ser una opción terapéutica adecuada en pacientes que no responden o no toleran la terapia convencional y requieren tratamiento para contrarrestar el componente inflamatorio pericárdico en lugar de dirigirse a una lesión viral aguda en el tejido pericárdico. (39)

La miocarditis y la pericarditis después de la vacuna COVID-19 se informaron más en hombres adultos jóvenes y es más probable que ocurran después de la segunda dosis de vacunas de ARNm. La presentación es leve y la mayoría de los pacientes se recuperan total o parcialmente. (40)

Por esto se considera que los beneficios de la vacunación contra el COVID-19 superan sus posibles daños. (41)

2.3.1.4 Hipertensión de inicio reciente

Se demostró que la presión arterial sistólica y la presión arterial diastólica de los pacientes fueron sustancialmente mayores un mes después de la infección por COVID-19 en comparación con el momento de su ingreso hospitalario por COVID 19. Así lo demostró Akpek et al. “en un análisis de cohortes que examinó la presión arterial de los pacientes a lo largo del tiempo. Otra investigación de cohortes halló resultados similares, mostrando que cuarenta pacientes, o el 21,6% del total, tenían una tensión arterial no controlada que requería medicación 23 días después de ser dados de alta del hospital o del servicio de urgencias debido a una infección por COVID-19”. En Egipto una investigación de casos y controles en la que se compararon los síntomas clínicos y las alteraciones fisiológicas de 120 supervivientes de COVID-19 con 120 participantes sanos sin antecedentes de COVID-19, se observó que los supervivientes de COVID-19 tenían una presión arterial diastólica sustancialmente más alta. (42) Aproximadamente 1 de cada 7 personas infectadas por Covid-19 corre el riesgo de desarrollar hipertensión de nueva aparición o de tener una exacerbación y empeoramiento de una condición hipertensiva existente. (43)

La desregulación de la vía renina-angiotensina-aldosterona es uno de los posibles mecanismos que podrían explicar el desarrollo de hipertensión de nueva aparición como consecuencia de la infección por SARS-CoV-2. El SARS-CoV-2 provoca una desregulación del SRAA al aumentar las cantidades de angiotensina II y causar vasoconstricción, lo que finalmente conduce a la hipertensión. (42)

Según las directrices del Octavo Comité Nacional Conjunto y de la Sociedad Europea de Cardiología, la hipertensión de nueva aparición se definió como valores de PA sistólica de 140 mmHg y/o PA diastólica de 90 mmHg en las mediciones en consulta y de PA sistólica de 135 mmHg y/o PA diastólica de 85 mmHg en la monitorización domiciliar de la PA. (44)

Respecto al tratamiento de pacientes con hipertensión arterial en consecuencia del COVID 19, existen diferentes grupos de fármacos antihipertensivos, entre los cuales se encuentran los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y los antagonistas de los receptores de la angiotensina 2, demostrado su efectividad para controlar las cifras elevadas de tensión arterial, con la consecuente reducción de complicaciones vasculares y la mejoría de lesiones en órganos diana. (45)

Lo que se ha demostrado es que la exposición a COVID-19 produce nuevos casos de hipertensión, además de elevar los niveles de presión arterial sistólica y diastólica en personas con hipertensión arterial previa. En donde los clínicos deben ser conscientes del riesgo potencial de aparición de hipertensión durante el intervalo posterior a COVID-19 y estar preparados para adoptar medidas preventivas. (44)

Los datos sobre el riesgo de desarrollar hipertensión de nuevo inicio como secuela post aguda de COVID-19 siguen siendo escasos, sin embargo, es considerada una importante secuela post aguda del COVID-19, por lo que es importante realizar una adecuada prevención primaria frente a la infección por SARS-CoV-2 y además un adecuado seguimiento en pacientes con COVID-19. (46)

2.3.1.5 Hipertensión pulmonar

Aunque rara vez se documenta el desarrollo de hipertensión arterial pulmonar tras el curso de la enfermedad por COVID 19 en individuos normotensos, se ha planteado la hipótesis de que podría ser una secuela potencial de la enfermedad, específicamente en aquellos que ya padecen hipertensión arterial. (47)

Los trastornos arteriales pulmonares que complican el síndrome COVID-19 post-agudo constituyen un peligro obvio y presente para los supervivientes y pueden implicar los componentes fisiológicos multifactoriales. (48)

En estudios recientes, “la prevalencia sugerida de HP en pacientes con COVID-19 es de alrededor del 13%, pero su evolución posterior sigue sin estar clara”. (49)

Dos meses después del alta y tras asegurar la recuperación del paciente, la ETT ha revelado que el “7,69% de los pacientes presentaban HP y el 10,28% disfunción del ventrículo derecho que podría explicarse por la presencia de endotelitis, disfunción endotelial y microtrombos de los vasos pulmonares tras el SARS-CoV-2 que progresó a hipertensión arterial pulmonar”. (47)

Es concebible que el COVID-19 pudiera inducir vasoconstricción pulmonar, lo que resultaría en un aumento de la resistencia vascular pulmonar, siendo esta una de las posibles explicaciones, la hipoxemia grave, las complicaciones trombóticas, como los eventos de tromboembolismo venoso y los microtrombos pulmonares, así como el engrosamiento arterial, el agrandamiento y la insuficiencia ventricular derecha, serían las observaciones predominantes en los pacientes que adquieren hipertensión arterial pulmonar por COVID-19. (47)

Se utiliza la ecocardiografía torácica para hacer el diagnóstico de HAP. El cateterismo cardiaco derecho es la prueba que se considera el patrón de oro para identificar la enfermedad. La cual se describe como la presencia de una presión arterial pulmonar media inferior a 25 mmHg, una presión de enclavamiento de la arteria pulmonar inferior a 15 mmHg y una resistencia vascular pulmonar superior a 3 unidades. A pesar de que no puede establecerse muchas de las veces la relación directa entre la infección por SARS-CoV-2 y la HAP, se debe siempre tener en cuenta como una de las posibles secuelas del COVID-19. (47)

Se ha planteado la hipótesis de que las personas con antecedentes de hipertensión arterial sistémica tienen más probabilidades de desarrollar hipertensión arterial pulmonar como consecuencia de su infección por el virus. (47)

Como puede verse, se espera que el panorama emergente de intensa interacción entre COVID-19 e hipertensión pulmonar crónica a nivel mundial tenga un efecto significativo en el futuro de ambas enfermedades. (50)

El tratamiento encaminado a modular la actividad de la endotelina es de interés para mejorar el estado funcional de los pacientes con HAP. Actualmente, los antagonistas de los receptores de la endotelina (ERA) han demostrado su eficacia con pocos efectos secundarios y siendo ocupados como monoterapia o en terapia combinada como tratamiento de primera línea en pacientes con HAP con clase funcional II y III. (51)

Sin embargo, se deben realizar más investigaciones para encontrar medidas más específicas y precisas para predecir pacientes con mayor riesgo de desarrollar hipertensión pulmonar posterior a COVID-19 y enfatizar el posible papel de los bloqueadores de endotelina para prevenir o mejorar la hipertensión pulmonar en estos pacientes susceptibles. (47)

2.3.1.6 Insuficiencia cardiaca

La infección prolongada por COVID-19 aumentó en un 90% la probabilidad de desarrollar insuficiencia cardiaca en los pacientes dentro de los 9 meses posteriores a la infección aguda. En las primeras fases de recuperación de una enfermedad, este riesgo se asociaba con mayor fuerza a la edad avanzada y antecedentes de HTA. Un modelo de efectos aleatorios reveló una incidencia agrupada de IC posterior a la COVID-19 en el 1,1 % de los casos. (52)

La insuficiencia cardíaca preexistente en pacientes diagnosticados con COVID-19 se asocia con una tasa de mortalidad casi dos veces mayor en comparación con los pacientes con COVID-19 sin antecedentes de IC. (53)

Al comparar la disfunción diastólica del ventrículo izquierdo (16%) y la disfunción sistólica del Ventrículo Izquierdo (10%), las investigaciones ecocardiográficas sistemáticas en individuos con COVID-19 muestran que el agrandamiento del VD (39%) es la cardiopatía más prevalente. Además, las imágenes RM revelan daños cardíacos en alrededor del 55% al 70% de los pacientes con COVID-19 recientemente curados, incluidos los que no desarrollaron enfermedad grave durante la enfermedad aguda. Como resultado de estos hallazgos, se justifica un cuidadoso seguimiento a largo plazo de los pacientes durante la curación de COVID-19. (53)

Al administrar líquidos por vía intravenosa, es crucial tener en cuenta esta posible disfunción cardíaca y abstenerse de ser demasiado generoso con la reposición. Los pacientes con SDRA y daño pulmonar brusco tienen mayor riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca derecha. Al momento no está claro si la insuficiencia cardíaca es consecuencia de la aparición de una nueva miocardiopatía o del empeoramiento de una insuficiencia cardíaca preexistente. (54)

2.3.1.7 Infarto agudo de miocardio

Los pacientes con COVID-19 pueden estar en riesgo de IAM debido a la asociación de la enfermedad con la inflamación sistémica y una mayor propensión a las hemorragias. (54)

Zuin M, et al. concluyen en su revisión sistemática que el "IAM se produjo en aproximadamente el 0,5 % de los pacientes recuperados de COVID-19 durante el período de seguimiento. Además, luego de la recuperación del COVID-19, los pacientes que sobrevivieron tenían un exceso de riesgo de IAM de aproximadamente 93%, tras lo cual estaba inversamente relacionado con la duración del seguimiento." No se proporcionaron datos sobre la tasa de mortalidad relacionada con el IAM ni en los sujetos recuperados de COVID-19 ni en los controles. La incidencia de IAM observada en pacientes recuperados de COVID-19 fue de aproximadamente 3,5 casos de IAM por cada 1000 personas. (55)

El tratamiento del IAM en pacientes con COVID-19 es controvertido. Aunque la fibrinólisis puede considerarse en pacientes con "IAMCEST de bajo riesgo", definido como IAMCEST inferior sin afectación ventricular derecha o IAM lateral sin compromiso hemodinámico, la intervención coronaria percutánea suele realizarse en la mayoría de las instituciones y sigue siendo el tratamiento de elección. Si se considera la posibilidad de realizar una intervención coronaria percutánea, todos los empleados pertinentes deben llevar equipo de seguridad y asegurarse de que el proceso de cateterización se ha descontaminado a fondo. El trabajo científico debe llevarse a cabo de la forma prescrita. El Colegio Americano de Cardiología recomienda la realización de pruebas definitivas antes del cateterismo para los pacientes con

probable COVID-19 en la situación de IAMSEST, y añade que en los pacientes adecuadamente elegidos con COVID-19 verificada, el tratamiento cauteloso puede ser eficaz. Los pacientes con IAMCEST hemodinámicamente inestables deben recibir los mismos cuidados que los pacientes con IAMCEST. (54)

Se han publicado recomendaciones clínicas que sugieren el uso de Warfarina en pacientes hospitalizados con COVID-19, y el mantenimiento para los de alto riesgo, debido al riesgo de evento trombótico en pacientes con COVID-19. La heparina terapéutica puede iniciarse para evitar las consecuencias a largo plazo de la trombosis si se produce una alta sospecha clínica de trombo en pacientes con enfermedad por SARS-CoV-2 y se buscan pruebas de imagen adecuadas para demostrarlo. (56)

El COVID-19 es un factor de riesgo independiente significativo tanto para el infarto agudo de miocardio como para el ictus isquémico. Los hallazgos sugieren que las repercusiones a largo plazo de la COVID-19 pueden plantear un problema potencial, y que los problemas coronarios inmediatos pueden constituir una expresión clínica importante. (57)

2.3.1.8 Tromboembolismo venoso

El tromboembolismo pulmonar y extrapulmonar son complicaciones comunes que determinan las consecuencias iniciales y quizás también a largo plazo de la enfermedad por COVID-19. (58)

Patell et al. demostró que “la incidencia acumulada de trombosis (incluidos eventos arteriales y venosos) en el día 30 después del alta fue del 2,5 %; mientras que la incidencia acumulada de tromboembolismo venoso solo en el día 30 posterior al alta fue del 0,6 %; la incidencia de 30 días de hemorragia mayor fue del 0,7 % y de hemorragias no mayores clínicamente relevantes fue del 2,9 %”. (59)

El síndrome de trombosis post pulmonar puede manifestarse como trombosis persistente y limitación funcional a largo plazo en la COVID prolongada. La hipertensión pulmonar, la embolia y la fibrosis son secuelas frecuentes de los pulmones, que puede resultar en una función deteriorada (capacidad de difusión del monóxido de carbono del pulmón, distancias de caminata de 6 minutos y saturación de oxígeno inducida por el ejercicio) en los pacientes. (60)

En un estudio realizado por investigadores del King College de Londres, evaluaron a 1877 pacientes después del alta por una admisión relacionada con COVID-19 e informaron “9

episodios de TEV asociado al hospital en 42 días, lo que equivale a una tasa de incidencia de 4,8 por 1000 descargas". (61)

Esta patología se caracteriza por la tríada de Virchow tradicional de estasis venosa, daño endotelial e hipercoagulabilidad. (9)

Aún no se han encontrado las causas exactas de TEV en pacientes con COVID-19; sin embargo, se han encontrado eventos de TEV más altos en pacientes de UCI gravemente enfermos. (9)

Existe disfunción del ventrículo derecho indicando que el COVID-19 es un patógeno predominantemente respiratorio con tendencia a la trombosis venosa profunda y la embolia pulmonar, lo cual llega a comprometer la resistencia vascular pulmonar y aumentar las condiciones de carga del ventrículo derecho. (8)

Se han descrito varios mecanismos como: inmovilización, CID, inflamación de los vasos pulmonares (endotelitis) y angiogénesis, así como coagulopatía asociada a COVID-19; la cual está dada por el perfil protrombótico asociado que lo hace diferente de otros virus de ARN en los que generalmente se observa sangrado. Existen también coágulos localizados en lugar de trombos difusos, lo cual es otra de las características del COVID-19 que se observa principalmente en los vasos pulmonares. (9)

Esto se da principalmente en la fase aguda de la enfermedad, sin embargo, algunos procesos patológicos persisten incluso cuando el virus ya no es detectable. Así, se observan marcadores elevados de lesiones endoteliales y coagulación en una proporción significativa de pacientes convalecientes, lo que sugiere que la infección puede inducir coagulopatía crónica, endotelitis y lesiones microvasculares, acompañadas de formación de microtrombos. (62) La trombosis venosa se manifiesta como TVP y PE. (63)

La vasculitis y el estado protrombótico pueden conducir a una mayor frecuencia de embolia pulmonar, empeorando la hipoxemia al aumentar la derivación en estos pacientes ya muy hipoxémicos con síndrome de dificultad respiratoria aguda, y esto, junto a la tormenta de citoquinas, puede empeorar la lesión cardíaca, la insuficiencia cardíaca y el pronóstico de los pacientes. (64)

Entre las pruebas de rutina, el mejor marcador para evaluar el riesgo de complicaciones trombóticas en un paciente con COVID-19 es la determinación del dímero D, y también se puede utilizar niveles de IL para medir la inflamación progresiva. (64,65) Aunque también se

ha observado aumento del nivel de dímero D en ausencia de TEV, como parte de la coagulopatía relacionada con COVID-19. (66)

A pesar de esto se puede asociar la disminución en la saturación de oxígeno de la hemoglobina y un aumento en la concentración de dímero D con el desarrollo de trombosis vascular pulmonar pequeña en pacientes con COVID-19. (65)

Las HBPM son los agentes básicos utilizados en la prevención y el tratamiento de las complicaciones tromboembólicas en la enfermedad por COVID-19, esto debido a sus propiedades anticoagulantes y su actividad antiinflamatoria. En casos con tromboembolismo venoso confirmado (embolismo pulmonar agudo y/o trombosis venosa profunda), se deben seguir las pautas de tratamiento actuales. (65)

El riesgo de trombosis aumenta gradualmente con la progresión de la enfermedad, por lo que se requiere el uso de anticoagulantes (como heparina, HBPM y ACOD) en las etapas media y tardía para inactivar los factores de coagulación e inhibir la nueva formación de trombos. Sin embargo, sus efectos en estos pacientes no dependen del aumento de la dosis. Esto probablemente se deba a que los anticoagulantes no pueden eliminar por completo la gran cantidad de trombos en pacientes con enfermedad avanzada. Por el contrario, la aplicación temprana de anticoagulantes en COVID-19 ha mostrado resultados beneficiosos. La anticoagulación profiláctica temprana en COVID-19 puede eliminar sustancias procoagulantes, para así proteger el sistema sanguíneo, los tejidos circundantes y los órganos del daño, y evitando la trombosis y las secuelas posteriores. (60)

2.3.1.9 Tromboembolia arterial

Si bien existe gran incidencia de eventos tromboembólicos e hipercoagulabilidad en la fase aguda de la infección por SARS-CoV-2, la trombosis arterial post-COVID 19 no muy es común, motivo por el cual aún no está reconocida como parte de las secuelas tardías de COVID-19 en la guía "Secuelas de COVID-19" de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades bajo la Guía de atención clínica para profesionales de la salud sobre el coronavirus. (67)

En estudios de casos posteriores al COVID-19, se encontró que “la mayoría de pacientes que desarrollaron trombosis arteriales (trombo grande en el ventrículo izquierdo, trombosis de la arteria coronaria derecha y trombosis de la arteria cerebral media) eran jóvenes y sin factores de riesgo cardiovascular evidentes”. (67)

Se puede encontrar la tríada clásica de Virchow (estasis, lesión endotelial y estado de hipercoagulabilidad). Si bien la hipercoagulabilidad y la estasis impactan principalmente en la trombogénesis aguda, pueden tener un rol secundario en los pacientes, y es la disfunción endotelial un mecanismo clave en la trombosis. (67)

La trombo inflamación en COVID-19, que trabaja con terapia inmunomoduladora dirigida como el tocilizumab o el uso de terapia con esteroides en dosis altas, puede tener beneficios para reducir la cascada inflamatoria en COVID-19 y la endotelitis en pacientes de riesgo, sin embargo, se requiere una evaluación adicional. La eficacia y seguridad de la trombo profilaxis prolongada en los supervivientes posteriores a la COVID-19 depende de una mayor comprensión de la fisiopatología y los mecanismos de tales complicaciones. Por lo tanto, se necesitan más estudios sistemáticos sobre la trombosis asociada con COVID-19 y se esperan con ansias los resultados de los ensayos clínicos en curso que evalúa la trombo profilaxis prolongada después del alta. (67)

Además del tromboembolismo arterial, los pacientes post-COVID-19 que desarrollaron disfunción endotelial pueden sufrir otras complicaciones cardiovasculares crónicas como insuficiencia cardíaca, muerte cardíaca súbita, arritmias, aterosclerosis acelerada, hipertensión pulmonar, y aneurismas arteriales. Además, estos eventos vasculares dados por la disfunción endotelial pueden exacerbarse por comorbilidades como hipertensión y diabetes. (67)

2.3.1.10 Síndrome de taquicardia posterior a COVID-19

La taquicardia es un síntoma que se asocia comúnmente con el COVID prolongado, ya que 25 y el 50% de los pacientes que se presentaron en una clínica posterior al COVID comunicaron taquicardia o palpitaciones persistentes, a lo que se le considera "síndrome de taquicardia posterior a la COVID-19" y puede presentarse como taquicardia sinusal inapropiada o síndrome de taquicardia postural ortostática. (68)

En otro estudio “entre 25% a 50% de los pacientes post-COVID 19, han informado taquicardia o palpitaciones que persisten entre 12 semanas o más”. (24)

El POTS se distingue por cambios en la frecuencia cardíaca con cambios de posición, a menudo acompañados de palpitaciones y disminución de la tolerancia al ejercicio. (8) Puede ser causado por múltiples factores, entre ellos se incluyen las infecciones virales, y si bien no está claro como el SARS-CoV-2 desencadena POTS, existe una estrecha asociación entre COVID-19 y síntomas similares a POTS. (69) Llegando a ser más común en mujeres (80%) y jóvenes entre 15 a 45 años. (3)

Es una disautonomía cardiovascular cuyo mecanismo subyacente incluyen hipovolemia, neurotropismo, inflamación y autoinmunidad. (68)

La hipovolemia desencadena POTS hiperadrenérgicos y puede provocar hipoperfusión cerebral y el deterioro de las redes autonómicas centrales, la disfunción del tronco encefálico se asocia a diversas manifestaciones clínicas, en cuanto a la autoinmunidad se han demostrado mayor cantidad de autoanticuerpos específicos, incluidos los anticuerpos del receptor acoplado a proteína G, en pacientes con POTS, y por último se ha teorizado el papel de la activación excesiva de mastocitos en la fisiopatología de POTS, ya que en el trastorno de activación de mastocitos, la liberación inapropiada de histamina y otros mediadores de mastocitos en respuesta a la actividad física o al estrés ortostático puede provocar taquicardia ortostática. (3)

Esta desregulación autonómica ocasiona vasoconstricción inadecuada en el paciente de pie, provocando acumulación de sangre dentro de la vasculatura esplácnica y las extremidades, y con una reducción del retorno venoso al corazón. Una taquicardia compensatoria excesiva y niveles elevados de noradrenalina en plasma contribuyen a los síntomas. (70)

La taquicardia sinusal inapropiada se da al haber una respuesta de la frecuencia cardíaca más alta o una frecuencia de reposo más rápida de lo necesario para la demanda fisiológica; mientras que POTS se considera al aumento persistente en la frecuencia cardíaca de al menos 30 latidos por minuto a los 10 minutos de ponerse de pie y puede presentarse con palpitaciones, dolor en el pecho y ejercicio o intolerancia ortostática. (68)

El diagnóstico se sugiere primero por la clínica que presenta el paciente. (71) Se recomienda al menos una evaluación cardiovascular básica en pacientes con COVID-19 post-agudo para así identificar a los pacientes con síndrome de taquicardia post-COVID-19, y así poder determinar entre síndrome de taquicardia ortostática postural asociado y taquicardia sinusal inapropiada. Se debe usar un ECG ambulatorio de 24 horas para detectar arritmias, evaluar la frecuencia cardíaca promedio, detectar reacciones anormales del pulso y vincular los síntomas con anomalías de la frecuencia cardíaca; los hallazgos en el ECG Holter incluyen un aumento de 30 latidos por minuto en la frecuencia cardíaca dentro de los primeros 10 minutos de la prueba de inclinación con la cabeza hacia arriba o de bipedestación activa sin una disminución concomitante de la presión arterial y con reproducción de los síntomas, siendo esto diagnóstico de síndrome de taquicardia ortostática postural. (24)

También se puede realizar la prueba de soporte activa, donde se registra la frecuencia cardíaca después de que el paciente descanse en posición supina por un mínimo de 5

minutos, inmediatamente después de ponerse de pie y luego a los 2, 5 y 10 minutos. Los criterios de diagnóstico son: (70)

- Un aumento sostenido de la frecuencia cardíaca de ≥ 30 latidos por minuto (≥ 40 en adolescentes) desde la posición supina a la vertical
- En asociación con síntomas de POTS durante al menos 3 meses
- En ausencia de hipotensión. (70)

Si bien POTS excluye la hipotensión, los síntomas de POTS son muy similares a los de la hipotensión postural. Los pacientes con POTS suelen tener tendencia a la hipotensión y es frecuente la coexistencia de síncope vasovagal. (70) Si están relacionados con COVID-19, estos pacientes estarían en la ventana del "síndrome post-COVID-19" y se denominaría "POTS de COVID-19 prolongados". (71)

La taquicardia sinusal inapropiada se define como una frecuencia cardíaca promedio superior a 90 latidos por minuto en el control de ECG de 24 horas o una frecuencia cardíaca en reposo >100 latidos por minuto, en ausencia de cualquier demanda fisiológica aguda o condiciones conocidas que comúnmente producen taquicardia sinusal. (24,72) También se debe realizar un ecocardiograma transtorácico para excluir anomalías cardíacas. (24)

En la resonancia magnética cardiovascular se ha informado de la prevalencia de miocarditis en un 27 % al 60 % de pacientes recuperados del COVID-19, y ya que esta puede causar taquicardia, la RMC debería considerarse en el dolor torácico típico o atípico, biomarcadores cardíacos elevados o cambios típicos en el ECG, también debe utilizarse cuando las pruebas autonómicas cardiovasculares no conduzcan a un diagnóstico de alteración autonómica cardíaca (síndrome de taquicardia ortostática postural o taquicardia sinusal inapropiada), y haya latidos cardíacos anormales o rápidos. (24)

Y se recomienda análisis sanguíneos para evaluar las causas extracardíacas de la taquicardia (biomarcadores autoinmunes, pruebas endocrinas, biomarcadores de inflamación, biomarcadores autoinmunes y niveles de hemoglobina). Al ser la patología pulmonar una fuente común de taquicardia, se debe incluir la saturación de oxígeno periférico, tomografía computarizada torácica y espirometría. (24)

La Heart Rhythm Society recomienda primero el uso de terapias no farmacológicas, usando medicamentos solo cuando sea necesario. Las opciones no farmacoterapéuticas incluyen aumentar la ingesta de líquidos (2 a 3 L/día) y sal (10 a 12 g/día), evitar estar de pie demasiado

tiempo y la deshidratación, usar medias de compresión y realizar medidas físicas de contrapresión. Aunque se ha sugerido aumentar el ejercicio como tratamiento de COVID, en algunos pacientes con disautonomía post-COVID-19 y POTS ha existido malestar post-esfuerzo, intolerancia al ejercicio y fatiga crónica. (73)

Sin embargo, si se han sugerido ejercicios regulares, estructurados, progresivos y supervisados para mejorar los síntomas relacionados con POTS; pero debido a los posibles síntomas dados por la actividad, se sugiere restringir a ejercicios que no estén en posición vertical, como natación, máquinas de remo y bicicletas reclinadas. (74)

En cuanto al tratamiento se recomiendan los medicamentos utilizados antes de la pandemia para POTS, como son propranolol, ivabradina, midodrina, fludrocortisona, piridostigmina, clonidina y metildopa. (70) El tratamiento principal incluye el inhibidor selectivo del nodo sinusal ivabradina, bloqueadores beta, y prendas de compresión para estabilizar la regulación cardiovascular. (24)

Para pacientes con taquicardia sinusal inapropiada es posible que también obtengan beneficios de un tratamiento farmacológico similar al de POTS con bloqueadores β , que atenúan la respuesta del sistema nervioso simpático. Sin embargo, no existen recomendaciones estandarizadas para su manejo. (75)

2.3.1.11 Accidente cerebrovascular isquémico

Existe el registro de casos de accidente cerebrovascular tromboembólico dado por la enfermedad del COVID-19, debido a la hipercoagulabilidad que se presenta como trombosis/embolia. (76)

El riesgo de tener un accidente cerebrovascular o isquemia transitoria, es un 50 % más alto durante el primer año después de la infección aguda por SARS-CoV-2. (77)

Se cree que la infección celular con SARS-CoV-2 conduce a una disminución de la expresión de ACE2, alterando el estado de vasodilatación, y provocando una vasoconstricción neta, un estado protrombótico y proinflamatorio en el cerebro. (78)

Se ha registrado un caso pediátrico de un infarto cerebral maligno donde la presentación fue hemiplejía del lado izquierdo, disartria y nistagmo lateral (79), asimismo en casos de adultos se han registrado síntomas similares como presentación del accidente cerebrovascular isquémico. (80)

Se hace una evaluación donde se detectan niveles de PCR, troponina, dímero D que suelen estar elevados, sin embargo, el diagnóstico es confirmado por imágenes cerebrales, como es la angiografía por tomografía computarizada dentro de los 20 minutos posteriores a la llegada, y el tratamiento debe dirigirse hacia la trombólisis, la trombectomía mecánica y otros cuidados de apoyo. (80)

En una revisión narrativa, Carfora et al. sugirieron “el uso de antiinflamatorios como son los corticoides y anticuerpos monoclonales humanos o estatinas e IECA, que reducen la disfunción endotelial, así también se apoya el uso de la HBPM para prevenir la trombosis”. (81)

2.3.1.12 Arritmias

Se ha observado arritmia en hasta el 10,4 % de los pacientes con COVID-19 de moderada a grave, siendo las más frecuentes la fibrilación auricular, la taquicardia ventricular no sostenida y las bradiarritmias. (6)

En un estudio de cohorte se encontró que, en comparación con otros patógenos de las vías respiratorias bajas, “la infección por SARS-CoV2 está asociada a una tasa más alta de desarrollo de arritmia a los cuatro meses, independientemente de las condiciones preexistentes”. (22)

Las arritmias se han asociado mayormente a la etapa aguda de COVID-19, sobre todo en pacientes en estado crítico y aquellos tratados con medicamentos arritmogénicos y que prolongan el intervalo QT, como la hidroxiclороquina y la azitromicina. (82)

Sin embargo, no existen estudios que hayan evaluado específicamente la carga de arritmias post miocarditis post-covid-19, particularmente en pacientes cuya función ventricular se ha recuperado. (83) Por lo que demostrar un vínculo entre COVID-19 y arritmias posteriores a la hospitalización es más complicado. (82)

Además, la lesión miocárdica relacionada con el SARS-CoV-2 puede resultar en disfunción ventricular y fibrosis, promoviendo así arritmias por reentrada de nueva aparición, y sumado a la hipoxia por insuficiencia respiratoria aguda y embolia pulmonar, se aumenta el riesgo de paro cardíaco. (84)

En otro estudio de cohorte se demostró infiltrados inflamatorios en los ganglios subepicárdicos en los pacientes fallecidos por taquiarritmias ventriculares, sugiriendo la muerte de las células neuronales como desencadenante adicional de la inestabilidad arrítmica. (84)

Para el diagnóstico se recurre al ECG, cuyos cambios involucran anomalías de la onda T, segmento ST elevado o deprimido, bloqueo de rama derecha y taquicardia sinusal. (85) Se ha visto que la presencia de arritmias ventriculares es mayor en pacientes con troponina elevada, alcanzando el 17%, en comparación a aquellos pacientes sin troponina elevada que llegaron sólo al 1.2%. (83)

La Fibrilación auricular sucede en pacientes que tengan características de laboratorio hiperinflamatorias. Sin embargo, no se sabe con exactitud el porcentaje de pacientes con FA no detectada antes de la hospitalización y en qué pacientes la infección por COVID-19 su aparición. El tratamiento de la FA en pacientes post-COVID se ha realizado de acuerdo con las guías generales de fibrilación auricular, ya que no existe un consenso que recomiende un tratamiento alternativo. (75)

2.3.1. 13 Síncope

Shomal K, et al. En su análisis realizado de manera retrospectiva encontró que "el 11% de pacientes desarrolló síncope entre 0 y 122 días después de la infección aguda". (86)

La intolerancia ortostática (mareos ortostáticos, vértigo, taquicardia, sudoración, dolor de cabeza, "niebla mental") en el 59% y el síncope (incluido el síncope reflejo y el síncope relacionado con la hipotensión ortostática) en el 31% fueron identificados como síntomas indicativos de disfunción autonómica cardiovascular por Carneiro Diogo et al. junto a su equipo. (87)

En un estudio de seguimiento realizado por tres meses de 135 pacientes con COVID-19 confirmado en Austria, se observó "hipotensión ortostática con síncope vasovagal debido a una desregulación autonómica" en el 1% de los casos". (88)

El síncope neurocardiogénico hace referencia a la caída de la frecuencia cardíaca o de la presión arterial con pérdida de conciencia o incapacidad para mantener la postura. (89) La disfunción autonómica es una complicación del síndrome post-covid que puede llegar a causar fatiga, mareos, síncope, disnea, intolerancia ortostática, náuseas, vómitos y palpitaciones. La fisiopatología que está detrás de su aparición no se encuentra bien descrita. La desregulación del reflejo autonómico puede darse como presíncope o síncope causado por una disminución de la perfusión cerebral. (90)

El síncope vasovagal, situacional y del seno carotídeo, así como el síndrome de taquicardia ortostática postural (POTS), son ejemplos de formas de síncope mediadas neuralmente. (90)

La incomodidad, el presíncope y el síncope deben impulsar a realizar un examen completo del paciente. Es posible que se justifiquen pruebas como la realización de electrocardiograma, análisis de sangre y estudios de imágenes para descartar afecciones más graves como neumonía organizacional, embolia pulmonar y miocarditis. (91)

Cuando llega a existir disautonomía cardiovascular se recomienda seguir un programa de reacondicionamiento físico, donde se deben realizar programas de entrenamiento de ejercicios aeróbicos progresivos, ingesta de agua y sal, beber agua antes de levantarse por la mañana, dormir con la cabeza levantada en la cama, evitar situaciones que puedan exacerbar los síntomas (privación del sueño, exposición al calor, ingesta de alcohol o comidas copiosas), y se recomienda que ante la aparición de los síntomas prodrómicos, para poder retrasar o prevenir el síncope vasovagal, realizar maniobras físicas como cruzar las piernas, tensar los músculos y agacharse. (92)

2.3.2 Papel de la vacunación en el Síndrome Post-COVID-19

Aunque la vacuna para COVID-19 supuso una clara reducción tanto de la mortalidad como de los ingresos en UCI, hay poca información sobre si esto se acompañó de una disminución de la prevalencia de complicaciones cardíacas post-COVID 19. (93).

La forma más efectiva de prevenir complicaciones graves de la infección por SARS-CoV-2 es mediante la vacunación. Hay al menos ocho vacunas importantes contra el SARS-CoV-2 disponibles mundialmente, con buena eficacia. Parodi J, et al. En su estudio observacional concluyen que la vacunación contra COVID-09 se asocia a menos complicaciones y síntomas cardíacos post-COVID la posibilidad de que los síntomas del síndrome post-COVID se alivian mediante la vacunación. De 900 personas con COVID prolongado, el 56,7 % de los vacunados percibió una mejora general, el 18,7% sufrió un deterioro y el 24,6 % permaneció sin cambios post vacunación. (93)

Actualmente hay pocas dudas de que la inoculación temprana confiere la mayor protección contra el COVID-19 grave, los casos raros de efectos adversos inducidos por la vacuna han llevado a un aumento en la incertidumbre sobre la vacuna. En particular, dos estrategias de vacunas ampliamente disponibles que incluyen vacunas de ARNm y basadas en vectores se han relacionado con casos de miocarditis y protrombótica inducida por vacunas, VITT, respectivamente. Aunque es raro (menos de 5 por millón), el VITT debido a anticuerpos contra el factor plaquetario 4 generalmente ocurre después de una sola dosis de vacuna y puede llegar a ser fatal en algunos (émbolo pulmonar, trombosis venosa cerebral). Por el contrario, la miocarditis, posiblemente debida a una respuesta autoinmune dada provocada por el

Daniela Michelle Duran Ortiz – Claudia Fernanda Fartan Chicaiza

mimetismo molecular entre la proteína espiga y el autoantígeno, llega a ser más común después de la segunda dosis de la vacuna de ARNm, pero es comparativamente menos peligrosa para la vida ya que la mayoría de los casos se resuelve espontáneamente. (93)

Con diferencia de los individuos que no estaban vacunados, los que sí lo estaban tenían una menor frecuencia de daño cardíaco (1,35 %) y una menor prevalencia general de síntomas persistentes de COVID prolongado (10,7 % frente a 18,3 %). La relevancia de la vacunación contra el COVID-19 se ve reforzada por el hecho de que está vinculada a una reducción de los problemas y síntomas cardíacos experimentados por la población después de la infección por COVID 19. (93)

Capítulo III

3.1 Objetivos

3.1.1 Objetivo general

Determinar las secuelas cardiovasculares post COVID 19 mediante una revisión de la bibliografía.

3.1.2 Objetivos específicos

- Buscar bibliografía pertinente y actualizada sobre las complicaciones cardiovasculares post-COVID.
- Consolidar los resultados obtenidos acerca de las secuelas cardiovasculares post COVID 19.
- Analizar los efectos que tiene el COVID 19 en la salud de las personas con un enfoque cardiovascular.
- Recopilar recomendaciones para el tratamiento de las secuelas cardiovasculares del COVID 19.

Capítulo IV

4.1 Diseño metodológico

4.1.1 Tipo de investigación

Es un estudio descriptivo de tipo narrativo. Se trata de una revisión bibliográfica metodológica.

4.1.2 Universo y muestra

Se incluyeron un total de 32 estudios, publicaciones y artículos; cuya fecha de publicación corresponde al periodo entre 2020 y 2022, que estén relacionados a las secuelas cardiovasculares del COVID-19.

4.2 Criterios de Inclusión

- Tipo de publicación: Ensayos clínicos, guías clínicas, estudios observacionales, metaanálisis y revisiones sistemáticas.
- Fuentes documentales: PubMed.
- Período: 2020 - 2022
- Idioma de las publicaciones: inglés y Español
- Palabras clave: Enfermedad cardiovascular, secuelas cardiovasculares, complicaciones cardiovasculares, post-covid-19, post-covid cardiovascular complications, Post-covid cardiovascular sequelae.
- Estudios donde se especifiquen las secuelas cardiovasculares de los pacientes que hayan sido afectados por el SARS-CoV-2.

4.3 Criterios de exclusión

- Artículos en otros idiomas
- Artículos realizados antes del 2020
- Artículos con nivel de evidencia inferior a 2B

4.4 Fuentes de información

La fuente utilizada corresponde al buscador médico Pubmed

4.5 Estrategia de búsqueda

Las palabras clave para la búsqueda de la información y recolección de datos fueron: “Enfermedad cardiovascular”, “secuelas cardiovasculares”, “complicaciones cardiovasculares”, “síndrome post-covid-19”, “post-covid cardiovascular complications”, “Post-covid cardiovascular sequelae”.

4.6 Selección de estudios

La selección y clasificación de los estudios se realizó a través del método PRISMA, constando de un diagrama de flujo de cuatro fases que incluyen: identificación, cribaje, elección e inclusión, aquí se especificarán los pasos en la selección de artículos hasta llegar a los definitivos.

La fase de identificación, consistió en seleccionar los documentos identificados a través de la búsqueda en la base de datos; posteriormente en esta sección se aplicaron, en la segunda fase, screening, se excluyeron los artículos duplicados y evaluados según el título y el resumen. En la tercera fase se analizaron los documentos a texto completo. Finalmente, en la cuarta fase, se incluyeron aquellos que cumplieron los criterios de inclusión. Estas fases se basan en las propuestas por la guía PRISMA, las mismas que son: identificación, filtración, elegibilidad e inclusión. Una vez obtenido los artículos definitivos se utilizó el sistema GRADE para evaluar la calidad de la evidencia de los resultados.

4.7 Recolección de datos

Una vez obtenidos los artículos a emplear los datos se los recolectó por medio de una matriz de datos creada con la finalidad de resumir los hallazgos principales relacionados al tema de investigación; en el programa Excel donde se registraron todos los artículos seleccionados, está a su vez constituye un filtro final de los artículos a analizar en la presente revisión. Se clasificó por año, tipo de estudio, código DOI, idioma, país, muestra y resultados los artículos, los mismo se ordenaron en base a los objetivos específicos. Dicha base además de ayudar a recopilar la información de forma ordenada, permite analizar la concordancia de los estudios incluidos y facilita la reproducibilidad de la búsqueda.

Capítulo V

5 Resultados

Gráfico 1. Diagrama PRISMA que muestra el proceso de selección de los estudios.

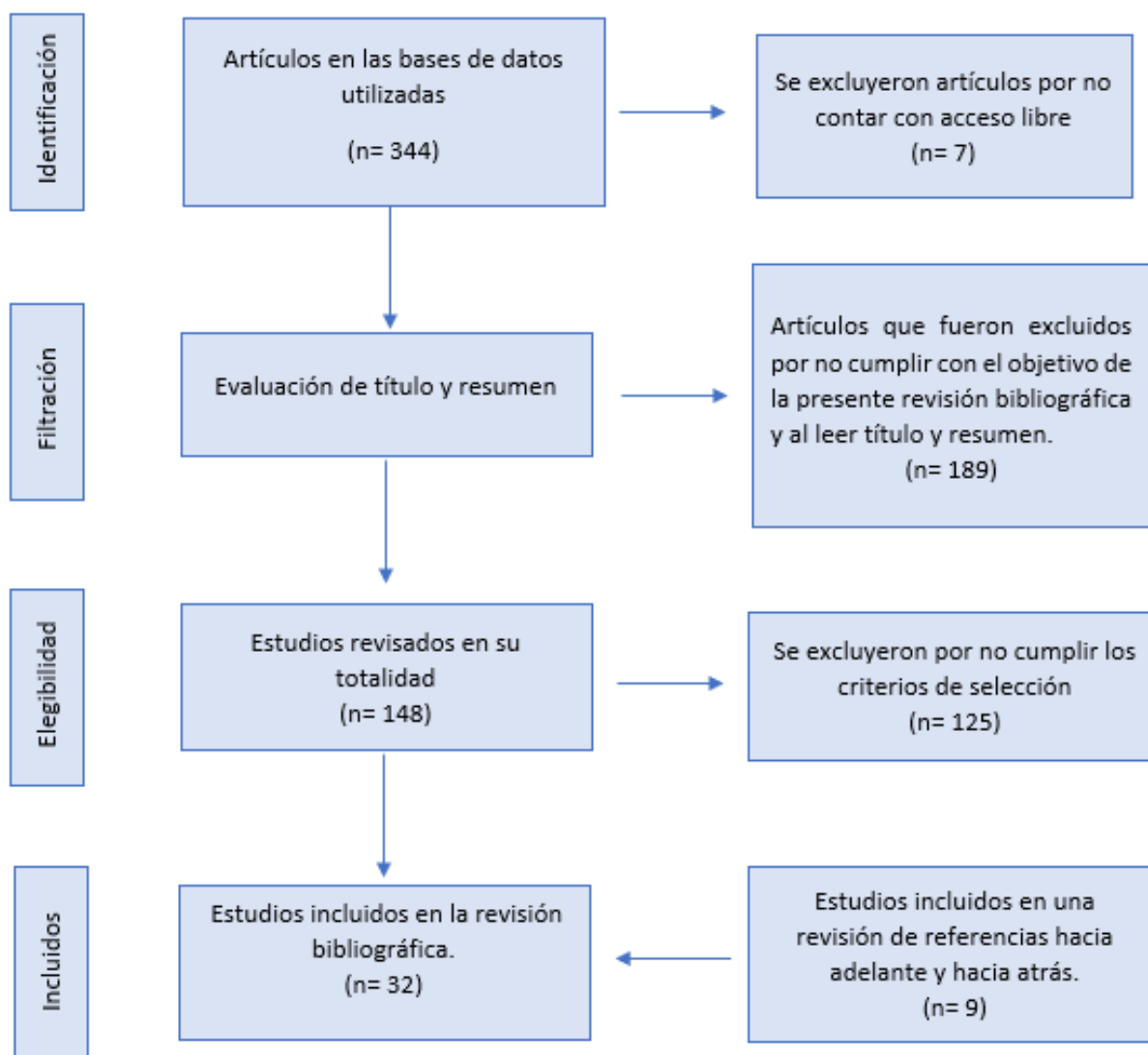


Tabla 4. Secuelas Cardiovasculares Post-Covid-19

#	TÍTULO	AUTOR	TIPO DE ESTUDIO	PAÍS	MUESTRA	RESULTADOS
1	Outcomes of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Patients Recently Recovered From Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)	Puntmann VO, Carerj ML, Wieters I, Fahim M, Arendt C, Hoffmann J, et al. (13)	Cohorte	Alemania	100 pacientes recientemente recuperados de COVID-19.	<p>“Las mediciones por resonancia magnética mostraron que el 78% de los pacientes tuvieron anomalías cardíacas, mientras que el 60% desarrollaron miocarditis entre 2 a 3 meses después de ser infectados con COVID-19”.</p> <p>“El 76% de los pacientes presentaron niveles elevados de troponina en sus muestras, a pesar de que su función cardíaca permanecía intacta. Troponina T de alta sensibilidad (> 3 pg/mL) en 71 pacientes (71 %) y significativamente elevada (> 13,9 pg/mL) en 5 pacientes (5%). FEVI más baja, volúmenes del ventrículo izquierdo más altos y T1 y T2 nativos elevados”.</p> <p>“Además el 78% pacientes con hallazgos anormales en la RMC (T1 nativo miocárdico elevado (n = 73), T2 nativo miocárdico elevado (n = 60), realce tardío de gadolinio miocárdico (n = 32) o realce pericárdico (n = 22)) La troponina T de alta sensibilidad se correlacionó</p>

						significativamente con el mapeo T1 nativo ($r = 0,33$; $P < 0,001$) y el mapeo T2 nativo ($r = 0,18$; $P = .01$). Por lo que se encontró que en los pacientes recientemente recuperados de COVID-19 existía una FEVI más baja, volúmenes del VI más altos y T1 y T2 nativos elevados”.
2	High Prevalence of Pericardial Involvement in College Student Athletes Recovering From COVID-19	Brito D, Meester S, Yanamala N, Patel HB, Balcik BJ, Casaclang-Verzosa G, et al. (94)	Estudio observacional transversal	Estados Unidos	Se realizaron ecocardiogramas de detección en 54 estudiantes deportistas consecutivos (edad media 19 años; 85 % hombres) que tuvieron resultados positivos para COVID-19. La RM cardíaca secuencial se realizó en 48 (89%) sujetos.	“Para los 48 atletas que completaron ambos estudios de imágenes, se identificaron hallazgos anormales en 27 (56,3%) individuos, incluyendo a 19 (39,5 %) atletas con realces pericárdicos tardíos con derrame pericárdico asociado. Un paciente mostró realce miocárdico, y también se identificó una FEVI reducida o una tensión longitudinal global reducida con o sin aumento de los valores nativos de T1 en otros 7(14,6 %) sujetos. Se identificaron 3 fenotipos miopericárdicos únicos que mostraron una asociación estadísticamente significativa con los hallazgos de la RM cardíaca ($p = 0,03$)”.

3	COVID-19 and myocarditis: a systematic review and overview of current challenges.	Castiello Teresa, Georgiopoulos Georgio, Gherardo Finocchiar, Monaco Claudia, et al. (95)	Revisión Sistemática	Reino unido	Informes de 38 casos con diagnóstico de miocarditis	<p>“El ECG fue normal en 4 pacientes con hallazgos variados en los trazos, 34 pacientes tenían datos ecocardiográficos, de los cuales en 7 no se encontró ninguna anormalidad. Se utilizó la RM cardíaca como método de imagen principal para confirmar el diagnóstico de miocarditis en 25 pacientes, y aquí se encontró edema difuso e inflamación del miocardio en 19 casos”.</p> <p>“El tratamiento fue variado usando hidroxicloroquina en 10 pacientes, antibióticos en 14, esteroides en 13 y 14 fueron tratados con medicamentos para la insuficiencia cardíaca. Además 8 sujetos recibieron anticoagulantes”.</p> <p>“Al final del estudio 28 pacientes se recuperaron y fueron dados de alta, mientras que 5 sujetos fallecieron”.</p>
4	One-Year Risk of Myocarditis After COVID-19 Infection: A Systematic Review and Meta-analysis	Marco Zuin, Gianluca Rigatelli, Claudio Bilato, Aldostefano Porcari, et al. (96)	Revisión sistemática y metaanálisis	Italia	Incluidos 20 875 843 pacientes, de los cuales 1 245 167 sobrevivieron a la infección por COVID-19.	“Los resultados mostraron que 0.21 (del 95 % de confianza: 0.13-0.42) entre 1000 personas recuperadas del COVID-19 presentaron miocarditis, en comparación con 0.09 (95 % de confianza: 0.07-0.12) entre 1000 sujetos del control. Los

					Se realizó un seguimiento de 9.5 meses	resultados indicaron que los pacientes recuperados de COVID-19 corren un mayor riesgo de sufrir miocarditis incidente (HR 5.16, IC 95% 3.87-6.89; P<0,0001) durante el primer año desde la infección”.
5	Cardiovascular complications and outcomes among athletes with COVID-19 disease: a systematic review	Alosaimi B, AlFayyad I, Alshuaibi S, Almutairi G, Alshaebi N, Alayyaf A, et al. (97)	Revisión sistemática	Arabia Saudita	15 artículos elegibles con un total de 6 229 deportistas, de los cuales 1 023 eran deportistas de élite o profesionales, incluyendo estudios que informaron sobre las complicaciones cardiovasculares posteriores al.	“La tasa de miocarditis fluctuó entre 0,4% y 15,4%, la de pericarditis estuvo entre 0,06% y 2,2%, mientras que la del derrame pericárdico fue comprendida entre el 0,27% y 58%. Además, cinco estudios señalaron niveles altos de troponina (varían del 0.9 al 6.9%)”.
6	Myocarditis after Covid-19 Vaccination in a Large Health Care Organization	Witberg G., Barda N., Hoss S., et al. (98)	Cohorte retrospectiva	Israel	Más de 2,5 millones de miembros de la Organización de Atención Médica vacunados que tenían 16 años de edad o	“54 casos cumplieron con los criterios de miocarditis. La incidencia estimada por cada 100.000 personas que habían recibido al menos una dosis de la vacuna fue de 2,13 casos (95% intervalo de confianza [IC], 1,56 a 2,70). La mayor

					más.	incidencia de miocarditis (10,69 casos por 100.000 personas; IC del 95 %, 6,93 a 14,46) se notificó en pacientes varones de 16 a 29 años de edad. El 76% de las miocarditis se clasificaron como leves y el 22% como intermedias; 1 caso estuvo relacionado con shock cardiogénico”.
7	Development of myocarditis and pericarditis after COVID-19 vaccination in adult population: A systematic review	Fatima M, Ahmad Cheema H, Ahmed Khan MH, Shahid H, Saad Ali M, Hassan U, et al. (40)	Revisión sistemática	Pakistán	41 informes de casos y series de casos que describen a 97 pacientes, y 5 artículos originales que describen a 15 585 309 participantes.	<p>“De los 97 casos, la vacuna de Pfizer-BioNTech fue recibida por 67 (69 %) y 25 (25,7%) recibieron Moderna. En promedio los síntomas comenzaron a presentarse 3.8 ± 4.5 días después de la vacunación, y en 3/4 partes surgieron después de la segunda dosis”.</p> <p>“88 (90%) pacientes presentaron dolor torácico. De los 97 pacientes originales, 80 (82.5%) se recuperaron y solo 4 (4.1%) fallecieron. Los estudios originales estimaron que la incidencia combinada de miocarditis y pericarditis fue de 0.001% y 0.0004%, respectivamente”.</p>

8	Pericarditis and myocarditis long after SARS-CoV-2 infection: a cross-sectional descriptive study in health-care workers	Eiros R, Barreiro-Perez M, Martín-García A, et al. (99)	Descriptivo transversal	España	139 trabajadores sanitarios con infección previa confirmada por SARS-CoV-2.	“Tras 10,4 semanas desde inicio de los síntomas infecciosos, todos los sujetos del estudio mostraban una estabilidad hemodinámica. Un total de 30,9% de participantes cumplieron los criterios clínicos establecidos de pericarditis o miocarditis: pericarditis aislada en el 5,8%, miopericarditis en el 7,9% y miocarditis aislada en el 17,3%”.
9	The Incidence of Myocarditis and Pericarditis in Post COVID-19 Unvaccinated Patients—A Large Population-Based Study	Tuvali O, Tshori S, Derazne E, Hannuna RR, Afek A, Haberman D, et al. (100)	Israel	Estudio de cohorte retrospectivo	Cohorte de 196 992 pacientes adultos, que no hayan sido vacunados para COVID-19, en un periodo posterior al COVID-19, definido a partir de al menos 10 días después de un PCR positiva. Cohorte de control de 590 976 pacientes	“Durante el tiempo que duró el estudio, se encontraron 9 casos de miocarditis y 11 casos de pericarditis en la cohorte COVID-19”. “No existió diferencia estadísticamente significativa en la tasa de incidencia de miocarditis ($p = 1$) y pericarditis ($p = 0,17$) entre la cohorte de COVID-19 y la cohorte de control”.

10	Global reports of takotsubo (stress) cardiomyopathy following COVID-19 vaccination: A systematic review and meta-analysis	Khalid Ahmed S, Gamal Mohamed M, Abdulrahman Essa R, Abdelaziz Ahmed Rashad Dabou E, Omar Abdulqadir S, Muhammad Omar R. (37)	Revisión sistemática y metaanálisis	Irak	10 estudios, donde se incluyeron 10 casos.	<p>“El 80% de los participantes recibieron la vacuna mRNA COVID-19 (Pfizer-BioNTech o Moderna COVID-19 Vaccine), y el 20% restante recibió vacunas de otros tipos. La MTC ocurrió en un 50% con la primera dosis y en otro 40% luego de la segunda dosis de vacunas contra el COVID-19.</p> <p>El promedio de días antes del inicio de los síntomas fue de 2,62 días. Todos los casos tenían niveles elevados de troponina y anormalidades en el ECG.</p> <p>Existió una FEVI menor al 50% en el 90% de pacientes.</p> <p>El 50 % permaneció hospitalizada un promedio de $10,20 \pm 3,96$ días”.</p>
11	ARTERIAL HYPERTENSION FOLLOWING COVID-19: A RETROSPECTIVE STUDY OF PATIENTS IN A CENTRAL EUROPEAN TERTIARY	Đidi Delalić, Juraj Jug, Ingrid Prkačin. (43)	Estudio observacional retrospectivo	Croacia	Se analizaron 199 pacientes (92 hombres, 107 mujeres) que habían tenido COVID-19 en el Departamento de Emergencias y Clínica de	<p>“32 pacientes (16,08%) desarrollaron hipertensión arterial tras la enfermedad por COVID-19, 15 entre los que sufrían una nueva aparición de la enfermedad y 17 con un empeoramiento de la condición”.</p> <p>“En el grupo de hipertensos, había 18</p>

	CARE CENTER				Hipertensión del Hospital Clínico.	(56,25%) pacientes del sexo femenino y 14 (43,75) del sexo masculino con una edad promedio de 51 años”. “En cuanto al tiempo de inicio de los síntomas, se dividió a los pacientes en dos grupos: agudos (4 pacientes, 2%) y post-agudos de COVID: subagudos (11, 5,52%), crónicos (8,4%) y “largos”. COVID” (9 pacientes, 4,52%)”.
12	Does COVID-19 Cause Hypertension?	Akpek, M. (44)	Estudio de cohorte retrospectivo	Turquía	153 pacientes	“Luego de un mes tras contraer COVID-19, los investigadores observaron que en 18 pacientes (12%) se encontró hipertensión de nueva aparición ($p < 0,001$), siendo esta estadísticamente significativa. La presión arterial sistólica y diastólica fueron significativamente más altas posterior al COVID-19. ($p < 0,001$ en ambos casos)”.
13	Residual clinical damage after COVID-19: A	De Lorenzo, R. et al. (101)	Estudio de cohorte	Italia	185 pacientes	“Este estudio reveló que un 21,6% (n=40) de las personas recuperadas del COVID-

	retrospective and prospective observational cohort study		retrospectivo y prospectivo			19 tenían desorden en su presión arterial al final de 23 días tras salir del hospital o el servicio de emergencias. Tras ellos estos pacientes necesitaban ser tratados inmediatamente”.
14	Long-term clinical and biochemical residue after COVID-19 recovery	Gameil, MA et al. (102)	Estudio de casos y controles	Egipto	120 supervivientes de COVID-19	“Los resultados de este estudio en el que se comparó la presión arterial sistólica de 120 sobrevivientes de COVID-19 con 120 personas sanas sin antecedentes de COVID-19, mostraron que los sobrevivientes presentaban un significativo aumento en su presión arterial (P = 0,001)”.
15	3-Month Symptom-Based Ambidirectional Follow-up Study Among Recovered COVID-19 Patients from a Tertiary Care Hospital Using Telehealth in Chennai, India	Nesan, G. et al. (103)	Estudio longitudinal	India	1354 pacientes recuperados de COVID-19 con un seguimiento de 3 meses después del alta hospitalaria.	“Tras el periodo de seguimiento se evidenció que el 3% de los varones sufrieron más síntomas cardiorrespiratorios que el 1,9% de las mujeres, lo que no fue estadísticamente significativo. 5 personas desarrollaron hipertensión”.

16	Evidence of Pulmonary Hypertension after SARS-CoV-2 Infection in Subjects without Previous Significant Cardiovascular Pathology	Tudoran C, Tudoran M, Lazureanu VE, Marinescu AR, Pop GN, Pescariu AS, et al. (49)	Estudio de cohorte	Rumania	91 pacientes, hospitalizados por una infección leve o moderada por COVID-19, sin insuficiencia respiratoria grave que requirieron ventilación mecánica, se les realizó se realizó un examen cardiológico y ETT completo dos meses después del alta.	“Los resultados mostraron que, a los dos meses del alta, la evaluación de la es PAP y el examen detallado de la función del VD, evidenció en 7 pacientes (7,69%) hipertensión pulmonar (es PAP >35 mmHg) y, en 10 casos (10,28%), la existencia de RVD, contado 6 pacientes de estos con ambas disfunciones”.
17	Risk of incident heart failure after COVID-19 recovery: a systematic review and meta-analysis	Zuin M, Rigatelli G, Roncon L, Pasquetto G, Bilato C. (52)	Revisión sistemática y metanálisis	Italia	5 investigaciones retrospectivas, con 21 463 173 pacientes. 1 628 424 confirmaron infección por COVID-19, 19834749 restantes representaron los	“Incidencia de Insuficiencia cardiaca posterior al COVID-19 en el 1,1 % de los casos (IC del 95%: 0,7–1,6). Pacientes recuperados de COVID-19 tienen mayor riesgo de IC incidente (HR: 1,90, IC 95%: 1,54-3,24, p < 0,0001). Este estudio descubrió que un 90% de los sobrevivientes de COVID-19 tienen un

					controles.	riesgo aumentado de desarrollar insuficiencia cardíaca tras la infección”.
18	Risk of acute myocardial infarction and ischaemic stroke following COVID-19 in Sweden: a self-controlled case series and matched cohort study	Katsoularis I, Fonseca-Rodríguez O, Farrington P, Lindmark K, Fors Connolly AM. (57)	Serie de casos autocontrolados y estudio de cohorte	Suecia	Se incluyeron 86 742 pacientes con COVID-19 en el estudio SCCS, y 348 481 individuos de control emparejados también se incluyeron en el estudio de cohorte emparejado. La mediana de edad fue de 48 años (RIC 31-62), siendo 37 235 (43 %) hombres y 49 507 (57 %) mujeres.	“Al excluir el día 0 mostró la OR de sufrir un ataque al corazón después de tener COVID-19 durante dos semanas era de 3,41; y la de sufrir un accidente cerebrovascular fue 3,63. Cuando se incluyó el día 0, el OR para infarto agudo de miocardio fue de 6,61 y para accidente cerebrovascular isquémico fue 6,74, tras 2 semanas a la infección por COVID-19. Existe relación de COVID-19 con un aumento de tres veces en los riesgos de padecer infarto agudo de miocardio y accidente cerebrovascular dentro de las dos semanas posteriores al diagnóstico”.
19	Postdischarge thrombosis and hemorrhage in patients with COVID-19	Patell R, Bogue T, Koshy A, Bindal P, Merrill M, Aird WC, et al. (59)	Estudio observacional de cohortes retrospectivo	Estados Unidos	Se incluyeron 163 pacientes que cumplieron con los criterios.	“Se encontró una incidencia elevada de trombosis (en eventos arteriales y venosos) 30 días después del alta con un porcentaje del 2,5 % (IC95%, 0,8-7,6). Para el tromboembolismo venoso específicamente se encontró una

						incidencia acumulada del 0,6% (IC 95 %, 0. 1-4.6)”
20	Long COVID after breakthrough SARS-CoV-2 infection	Al-Aly Z, Bowe B, Xie Y. (104)	Estudio de cohorte	Estados Unidos	Cohorte de 33940 personas y controles de personas sin infección, incluidos contemporáneos (n = 4 983 491), históricos (n=5 785 273) y vacunados (n=2 566 369)	“Después de 30 días, los pacientes que contrajeron previamente con COVID-19 presentaban hasta un 1.5 de aumento en el riesgo de padecer COVID prolongado con secuelas cardíacas, incluyendo un mayor peligro de sufrir embolia pulmonar”.
21	Autonomic dysfunction following COVID-19 infection: an early experience	Shouman K, Vanichkachorn G, Cheshire WP, Suarez MD, Shelly S, Lamotte GJ, et al. (86)	Revisión retrospectiva	Estados Unidos	Todos los pacientes con antecedentes confirmados de infección por COVID-19 remitidos para pruebas autonómicas por síntomas relacionados con disfunción autonómica parainfecciosa/	“Se encontró que 16 pacientes (59%) desarrollaron síntomas autonómicos después de la infección. Se presentó síncope en el 11%, taquicardia ortostática en el 7%. El escenario clínico encontrado con mayor frecuencia fue síntomas de intolerancia ortostática sin taquicardia ortostática demostrable o hipotensión ortostática (n = 11, 41%); los cuales se clasificaron como pacientes con intolerancia ortostática subjetiva. 6

					postinfecciosa en Mayo Clinic Rochester o Jacksonville entre marzo de 2020 y enero de 2021.	pacientes (22 %) cumplieron los criterios diagnósticos de POTS, y 3 pacientes (11 %) tenían síntomas ortostáticos junto con hallazgos compatibles con una intolerancia ortostática leve”
22	Prospective Evaluation of Autonomic Dysfunction in Post-Acute Sequela of COVID-19	Jamal SM, Landers DB, Hollenberg SM, Turi ZG, Glotzer TV, Tancredi J, et al. (89)	Estudio prospectivo, longitudinal y observacional de pacientes	Estados Unidos	24 pacientes se sometieron a la prueba de la mesa basculante	“Todos los pacientes continuaron describiendo síntomas de PASC en el momento de la prueba de la mesa basculante, realizada 5,8 ± 3,5 meses desde el inicio de los síntomas de PASC. 4 sujetos demostraron POTS, 15 demostraron POI, 3 tuvieron síncope neurocardiogénico, 1 tuvo hipotensión ortostática y 1 respuesta fue normal. El estudio sugiere que incluso los casos leves de enfermedad por COVID-19 pueden provocar síntomas de PASC”.
23	Long-term neurologic outcomes of COVID-19	Evan Xu, Yan Xie, Ziyad Al-Aly. (105)	Estudio de cohorte	Estados Unidos	Cohorte de 154068 personas con COVID-19, 5 638 795 controles contemporáneos y 5	“Sobrevivientes a los 30 días de COVID-19 mostraron un mayor riesgo de ictus isquémico (HR 1,50 IC 95% 1,41, 1,61); por 1.000 personas a los 12 meses”.

					859 621 controles históricos	
24	Sequelaes, persistent symptomatology and outcomes after COVID-19 hospitalization: the ANCOHVID multicentre 6-month follow-up study	Romero-Duarte Á, Rivera-Izquierdo M, Guerrero-Fernández de Alba I, Pérez-Contreras M, Fernández-Martínez NF, Ruiz-Montero R, et al. (106)	Estudio observacional retrospectivo de seguimiento de 6 meses	España	Cohorte de 969 pacientes que fueron hospitalizados con SARS-CoV-2. Se recogieron datos de síntomas persistentes durante 6 meses posteriores al alta.	“5,8 % de los pacientes mostraron algunos síntomas post-COVID-19 del corazón, como arritmia o palpitaciones (3,1%) o hipotensión o síncope (2,9%). Estos resultados tuvieron un impacto negativo en el estado de salud de los pacientes”.
25	Cardiovascular sequalae in uncomplicated COVID-19 survivors	Zhou M, Wong CK, Un KC, Lau YM, Lee JCY, Tam FCC, et al. (107)	Estudio prospectivo de detección	China	Examen cardíaco sistemático para 97 sobrevivientes de COVID-19, 1 a 4 semanas luego del alta hospitalaria	“Los resultados mostraron que 66 personas (68%) demostraron un ritmo sinusal normal, 29 (29,9%) personas tuvieron bradicardia sinusal y 2 (2,1%) personas estaban en fibrilación auricular, hubo 1 sobreviviente con bloqueo de rama izquierda recién detectado”.
26	Cardiac Dysfunction and Arrhythmias 3 Months After Hospitalization for COVID-19.	Ingul CB, Grimsmo J, Mecinaj A, Trebinjac D, Berger Nossen M, Andrup S, et al. (108)	Estudio de cohorte prospectivo multicéntrico combinado y un estudio transversal de	Noruega	Participaron 204 pacientes con COVID-19 y 204 controles. Los exámenes se realizaron en una mediana de 102 días después del alta	“Entre los pacientes estudiados, un 27% padecieron alguna arritmia cardíaca. Las contracciones ventriculares prematuras fueron la más común, con más de 200 casos por día en 18% de los usuarios”. “De los 10 pacientes que presentaron taquicardia ventricular, el 5% había padecido

			casos y controles		hospitalaria, por la enfermedad COVID-19.	previamente fibrilación auricular. Todos los pacientes con fibrilación auricular en el ECG de 24 horas tenían antecedentes de fibrilación auricular antes de la hospitalización por COVID- 19. Además, el bloqueo sinoauricular de más de 3 segundos solo fue observado en un solo caso”.
27	Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19	Xie Y, Xu E, Bowe B, Al-Aly Z. (109)	Estudios de cohorte	Estados Unidos	Es un estudio cohorte de 153 760 veteranos estadounidenses que sobrevivieron los primeros 30 días de COVID-19 y dos grupos de control: una cohorte contemporánea que consta de 5 637 647 usuarios de la Administración (VHA) sin evidencia de infección por SARS-CoV-2 y una cohorte histórica (anterior a la pandemia de COVID-	“Arritmias: Mayor riesgo de fibrilación auricular (HR=1,71), taquicardia sinusal (HR = 1,84); bradicardia sinusal (HR = 1,53); arritmias ventriculares (HR = 1,84); y aleteo auricular (HR=1,80). Enfermedad inflamatoria del corazón o pericardio: Pericarditis (HR = 1,85), y miocarditis (HR = 5,38). Enfermedad isquémica del corazón: Enfermedad coronaria aguda (HR = 1,72); infarto de miocardio (HR=1,63) miocardiopatía isquémica (HR= 1,75) 2,13); y angina (HR = 1,52). Otros trastornos cardiovasculares: Insuficiencia cardíaca (HR=1,72), miocardiopatía no isquémica (HR= 1,62) paro cardíaco (HR = 2,45) y shock cardiogénico (HR = 2,43).

					19) que consta de 5,859,411 usuarios de VHA no infectados con COVID-19 durante 2017.	Trastornos tromboembólicos: Embolismo pulmonar (HR=2,93), trombosis venosa profunda (HR=2,09), y trombosis venosa superficial”.
28	Neurological outcome and quality of life 3 months after COVID-19: A prospective observational cohort study	Rass Verena, Ronny Cerveza, Alois Schiefecker Josef, et al. (110)	Cohorte observacional prospectivo	Austria	Seguimiento de 3 meses de 135 pacientes.	“El estudio indica que el 1% de los pacientes presentan hipotensión ortostática con síncope vasovagal”.
29	Effect of COVID-19 Vaccines on Reducing the Risk of Long COVID in the Real World: A Systematic Review and Meta-Analysis	Peng Gao, Jue Liu y (111)	Revisión sistemática y metanálisis	China	Se incluyeron 18 estudios elegibles. La mayoría de las poblaciones de esta revisión procedían de EE. UU, Reino Unido y España. También se incluyeron estudios de India, Suiza y Arabia Saudita. Las poblaciones fueron vacunadas principalmente con	“El estudio demostró que el grupo vacunado tuvo una reducción en el riesgo de contraer COVID a largo plazo, con un 29% menos probabilidad de sufrir los efectos prolongados en comparación al grupo no vacunado (RR = 0,71, IC del 95 %: 0,58–0,87, p < 0,01)”. “Los pacientes vacunados con dos dosis presentaron un efecto protector significativo en comparación a los pacientes sin vacunar (RR = 0,83, IC 95%: 0,74-0,94, p < 0,01). Por otra parte, la escasa protección obtenida con una dosis no llegó a alcanzar importancia

					vacunas de ARNm.	estadística (RR = 0,83; IC 95%: 0,65-1.07; p=0.14)". "Además, la vacunación fue eficaz contra la COVID prolongada en pacientes vacunados antes de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 (RR = 0,82, IC del 95 %: 0,74–0,91, p < 0,01) o vacunados después de la infección por SARS-CoV-2 (RR = 0,83, IC 95 %: 0,74–0,92, p<0,01)"
30	Post–COVID-19 syndrome and humoral response association after 1 year in vaccinated and unvaccinated patients	Maddalena Peghin, Maria De Martino, Alvisa Palese, Valentina Gerussi, Giulia Bontempo. (112)	Italia	Estudio prospectivo	479 pacientes fueron entrevistados aproximadamente 13,5 meses después de la infección aguda.	"El síndrome post-COVID-19 se observó en el 47,2 % de los pacientes (n = 226) después de 1 año. No existió diferencias significativas en el empeoramiento de los síntomas post-COVID-19 (22,7% vs. 15,8%; p = 0,209) entre pacientes vacunados (n = 132) y no vacunados (n = 347)". "La vacunación contra el virus SARS-CoV-2 no se relaciona con los síntomas post-COVID-19 más de un año después de la infección. Independientemente de la vacuna, una respuesta sérica alta al virus puede contribuir a una duración más prolongada de los síntomas

						de COVID-19 cuando se produce por enfermedad natural”.
31	Cardiac Involvement in Patients Recovered From COVID-2019 Identified Using Magnetic Resonance Imaging	Huang L, Zhao P, Tang D, Zhu T, Han R, Zhan C, et al. (113)	China	Estudio observacional retrospectivo	26 pacientes para el estudio, y 20 pacientes sanos como grupo de control	“15 pacientes (58%) tuvieron edema de miocardio y/o focos de lesión”.
32	Sulodexide Significantly Improves Endothelial Dysfunction and Alleviates Chest Pain and Palpitations in Patients With Long-COVID-19: Insights From TUN-EndCOV Study	Charfeddine S, Ibnhadjamor H, Jdidi J, Torjmen S, Kraiem S, Bahloul A, et al. (114)	Túnez	Estudio de casos y controles prospectivo	290 pacientes, con infección por COVID-19 en los últimos 6 meses; repartidos en 144 sujetos en el grupo de sulodexida y 146 pacientes como grupo control, con un seguimiento por 21 días.	“Existencia de arritmias en un 22% de los pacientes, FEVI y troponinas normales en ambos grupos. A los 21 días los síntomas por COVID-19 prolongado mejoraron en ambos grupos.” “El grupo con sulodexida tuvo una mejora en la función endotelial comparado con los controles (mediana delta-EQI 0,66 (0,6) frente a 0,18 (0,3); pag < 10 -3) y una mejoría en palpitations (p = 0,009)”

Fuente: Artículos revisados

Realizado por: Autoras

4.1 Calidad metodológica de la evidencia obtenida

Tabla 5. Sistema GRADE

#	Autor	Título	Tipo de estudio	Calidad inicial	Factores que disminuyen la calidad de la evidencia					Factores que aumentan la calidad de la evidencia			Calidad de evidencia GRADE
					Limitaciones del estudio	Inconsistencia de resultados	Directividad de la evidencia	Imprecisión	Sesgos de publicación	Magnitud del efecto	Gradiente dosis-Respuesta	Efecto de factores confusores	
1	Puntmann VO, Carerj ML, Wieters I, Fahim M, Arendt C, Hoffmann J, et al.	Outcomes of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Patients Recently Recovered From Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)	Cohorte observacional prospectivo	Baja	No representan a pacientes durante la infección aguda por COVID-19 o aquellos que son completamente asintomáticos con COVID-19	No existe inconsistencia en los resultados	Relacionado con el objetivo de la revisión	No existe imprecisión	No existen sesgos de publicación	100 pacientes	No existe gradiente dosis respuesta	No se analizan factores confusores	Baja
2	Brito D, Meester S, Yanamala N, Patel HB, Balcik BJ, Casaclang-Verzosa G, et al.	High Prevalence of Pericardial Involvement in College Student Athletes Recovering From COVID-19	Estudio observacional transversal	Baja	- La CMR no estaba clínicamente indicada en todos los atletas asintomáticos con COVID-19. a afectación miopericárdica relacionada con COVID-19	No existe inconsistencia en los resultados	No se reporta indirectividad con la evidencia	Muestra pequeña	No existen sesgos de publicación	48 atletas	No existe gradiente dosis respuesta	No se analizan factores confusores	Baja

6	Witberg G., Barda N., Hoss S., et al.	Myocarditis after Covid-19 Vaccination in a Large Health Care Organization	Cohorte retrospectiva	Baja	El diagnóstico definitivo de miocarditis se basa en los resultados de la biopsia endomiocárdica, que se realizó en un solo paciente.	No existe inconsi stencia en los resulta dos	Relacionad o con el objetivo de la revisión	Faltaban datos de muchos de los elementos relacionado s con el curso clínico	No existen sesgos de publicaci ón	2,5 millones de miembros HCO vacunados	No existe gradiente dosis respuesta	No se analizan factores confusores	Baja
8	Eiros R, Barreiro-Perez M, Martín-García A, et al.	Pericarditis and myocarditis long after SARS-CoV-2 infection: a cross-sectional descriptive study in health-care workers.	Descriptivo transversal	Baja	La sospecha clínica de miocarditis no se confirmó mediante biopsia endomiocárdica.	No existe inconsi stencia en los resulta dos	No se reporta indirectivid ad con la evidencia	No existe imprecisión	No existen sesgos de publicaci ón	123 pacientes	No existe gradiente dosis respuesta	No se analizan factores confusores	Baja
9	Tuvali O, Tshori S, Derazne E, Hannuna RR, Afek A, Haberman D, et al	The Incidence of Myocarditis and Pericarditis in Post COVID-19 Unvaccinated Patients—A Large Population-Based Study	Estudio de cohorte retrospectivo	Baja	Se incluyó sólo los casos de pacientes hospitalizados con miocarditis o pericarditis	No se observ ó una mayor inciden cia de pericar ditis ni de miocar ditis en pacient es adultos que se	Relacionad o con el objetivo de la revisión	Período de seguimient o relativamen te corto	No se reportan sesgos de publicaci ón	196 992 adultos	No existe gradiente dosis respuesta	No se analizan factores confusores	Moder ado

						recuperan de la infección por COVID-19.							
11	Delalić Đ, Jug J, Prkačin I.	ARTERIAL HYPERTENSION FOLLOWING COVID-19: A RETROSPECTIVE STUDY OF PATIENTS IN A CENTRAL EUROPEAN TERTIARY CARE CENTER	Estudio retrospectivo	Baja	No se reportan limitaciones del estudio	No existe inconsistencia en los resultados	Relacionado con el objetivo de la revisión	No se reporta impresión	No se reportan sesgos de publicación	199 pacientes	No existe gradiente dosis respuesta	No se analizan factores confusores	Moderado
12	Akpek M	Does COVID-19 Cause Hypertension?	Estudio de cohorte retrospectivo	Baja	El período de seguimiento fue breve	No existe inconsistencia en los resultados	No se reporta indirectividad con la evidencia	No se reporta impresión	No se reportan sesgos de publicación	211 pacientes	No existe gradiente dosis respuesta	No se analizan factores confusores	Moderado
13	De Lorenzo, R. et al.	Residual clinical damage after COVID-19: A retrospective and prospective observational cohort study	Estudio de cohorte retrospectivo y prospectivo	Baja	Los exámenes instrumentales no se incluyeron en el seguimiento de los pacientes	No existe inconsistencia en los resultados	No se reporta indirectividad con la evidencia	No se reporta impresión	No se reportan sesgos de publicación	185 pacientes	No existe gradiente dosis respuesta	No se analizan factores confusores	Baja

14	Gameil, MA et al.	Long-term clinical and biochemical residue after COVID-19 recovery	Estudio de casos y controles	Baja	No se reportan limitaciones del estudio	No existe inconsistencia en los resultados	No se reporta indirectividad con la evidencia	No se reporta imprecisión	No se reportan sesgos de publicación	120 pacientes	No existe gradiente dosis respuesta	No se analizan factores confusores	Moderada
15	Nesan, G. et al.	3-Month Symptom-Based Ambidirectional Follow-up Study Among Recovered COVID-19 Patients from a Tertiary Care Hospital Using Telehealth in Chennai, India	Estudio longitudinal	Baja	El estudio no pudo observar una clara secuela post-COVID-19, ya que la mayoría de los sujetos sufrieron sólo una forma leve de la enfermedad.	No existe inconsistencia en los resultados	Los resultados no se pueden generalizar	No se reporta imprecisión	No se reportan sesgos de publicación	1354 pacientes	No existe gradiente dosis respuesta	No se analizan factores confusores	Baja
16	Tudoran C, Tudoran M, Lazureanu VE, Marinescu AR, Pop GN, Pescariu AS, et al.	Evidence of Pulmonary Hypertension after SARS-CoV-2 Infection in Subjects without Previous Significant Cardiovascular Pathology	Estudio de cohorte	Baja	No disponían de los valores basales de los parámetros del ETT porque no se realizó una evaluación precisa durante la hospitalización. Por tanto, no disponemos de los valores exactos de esPAP antes de la infección.	No existe inconsistencia en los resultados	Su evolución en el tiempo aún no está bien establecida, pero parece durar más de lo que se ha apreciado.	Pequeño número de pacientes	No se reportan sesgos de publicación	91 pacientes	No existe gradiente dosis respuesta	No se analizan factores confusores	Baja

18	Katsoularis I, Fonseca-Rodríguez O, Farrington P, Lindmark K, Fors Connolly AM.	Risk of acute myocardial infarction and ischaemic stroke following COVID-19 in Sweden: a self-controlled case series and matched cohort study	Serie de casos autocontrolados y un estudio de cohorte emparejado	Baja	Los diagnósticos podrían subestimarse, ya que los pacientes en estado crítico con COVID-19 son demasiado inestables para someterse a una evaluación diagnóstica.	COVID-19 es un factor de riesgo independiente para infarto agudo de miocardio y accidente cerebrovascular isquémico.	los pacientes podrían no haber buscado atención médica por temor a una infección nosocomial	Las bases de datos corren el riesgo implícito de datos incompletos y la inexactitud de los datos	No se reportan sesgos de publicación	86 742 pacientes	No existe gradiente dosis respuesta	No se analizan factores confusores	Baja
19	Patell R, Bogue T, Koshy A, Bindal P, Merrill M, Aird WC, et al.	Postdischarge thrombosis and hemorrhage in patients with COVID-19	Estudio observacional de cohortes retrospectivo	Baja	No se reportan limitaciones del estudio	Las tasas de trombosis y hemorragia parecen ser similares	No se reporta indirectividad con la evidencia	No se reportan sesgos de publicación	No se reportan sesgos de publicación	163 pacientes	No existe gradiente dosis respuesta	No se analizan factores confusores	Moderada

						es después del alta hospitalaria por COVID-19							
20	Al-Aly Z, Bowe B, Xie Y.	Long COVID after breakthrough SARS-CoV-2 infection	Estudio de cohorte	Baja	No se reportan limitaciones del estudio	No existe inconsistencia de resultados	No se reporta indirectividad con la evidencia	No se reporta imprecisión	No se reportan sesgos de publicación	33 940 personas	No existe gradiente dosis respuesta	No se analizan factores confusores	Moderada
21	Shouman K, Vanichkachorn G, Cheshire WP, Suarez MD, Shelly S, Lamotte GJ, et al.	Autonomic dysfunction following COVID-19 infection: an early experience	Revisión retrospectiva	Baja	Muestra pequeña Sesgo de memoria	No existe inconsistencia de resultados	Inscripción de un solo centro	Muestra pequeña (27)	No se reportan sesgos de publicación	27 pacientes	No existe gradiente dosis respuesta	No se analizan factores confusores	Muy baja
22	Jamal SM, Landers DB, Hollenberg SM, Turi ZG, Glotzer TV, Tancredi J, et al.	Prospective Evaluation of Autonomic Dysfunction in Post-Acute Sequela of COVID-19	Estudio prospectivo, longitudinal y observacional de pacientes	Baja	Muestra pequeña	Heterogeneidad no explicada	Inscripción de un solo centro	Muestra pequeña (24)	No se reportan sesgos de publicación	24 pacientes	No existe gradiente dosis respuesta	No se analizan factores confusores	Muy baja

23	Xu E, Xie Y, Al- Aly Z.	Long-term neurologic outcomes of COVID-19	Estudio de cohorte	Baja	Se limita la generalización de los hallazgos	No existe inconsi- stencia de resulta- dos	Mayor cantidad de muestras en hombres blancos	No existe imprecisión	No se reportan sesgos de publicación	154 068 personas	No existe gradiente dosis respuesta	No se analizan factores confusores	Baja
24	Romero-Duarte Á, Rivera- Izquierdo M, Guerrero- Fernández de Alba I, Pérez- Contreras M, Fernández- Martínez NF, Ruiz-Montero R, et al.	Sequelae, persistent symptomatology and outcomes after COVID-19 hospitalization: the ANCOHVID multicentre 6- month follow-up study	Estudio observacional longitudinal retrospectivo	Baja	Asociaciones analíticas con valor limitado. Resultados no pueden extrapolarse	No existe inconsi- stencia de resulta- dos	No se reporta indirectividad ad con la evidencia	No existe imprecisión	No se reportan sesgos de publicación	969 pacientes	No existe gradiente dosis respuesta	No se analizan factores confusores	Baja
25	Zhou M, Wong CK, Un KC, Lau YM, Lee JCY, Tam FCC, et al.	Cardiovascular sequelae in uncomplicated COVID- 19 survivors	Estudio prospectivo de detección	Baja	No existe grupo control. Limitación de la generalización de los resultados	Hetero- geneidad en el tiempo desde el alta hasta el tamizaje	Relacionad o con el objetivo de la revisión	Muestra pequeña (97)	No se reportan sesgos de publicación	97 personas	No existe gradiente dosis respuesta	No se analizan factores confusores	Baja

26	Ingul CB, Grimsmo J, Mecinaj A, Trebinjac D, Berger Nossen M, Andrup S, et al.	Cardiac Dysfunction and Arrhythmias 3 Months After Hospitalization for COVID-19.	Estudio de cohorte prospectivo multicéntrico combinado y un estudio transversal de casos y controles	Baja	Hay factores que no pudieron ser analizados	No existe inconsistencia de resultados	Relacionado con el objetivo de la revisión	No existe imprecisión	No se reportan sesgos de publicación	204 personas	No existe gradiente dosis respuesta	No se analizan factores confusores	Baja
27	Xie Y, Xu E, Bowe B, Al-Alay Z.	Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19	Estudio de cohorte	Baja	Limitación en la generalización de hallazgos	No existe inconsistencia de resultados	Relacionado con el objetivo de la revisión	No existe imprecisión	No se reportan sesgos de publicación	153760 personas	No existe gradiente dosis respuesta	No se analizan factores confusores	Baja
28	Rass Verena, Ronny Cerveza, Alois Schiefecker Josef, et al	Neurological outcome and quality of life 3 months after COVID-19: A prospective observational cohort study	Cohorte observacional prospectivo	Baja	Periodo de seguimiento corto (3 meses) Subrepresentación de pacientes	No existe inconsistencia de resultados	Relacionado con el objetivo de la revisión	No existe imprecisión	No se reportan sesgos de publicación	135 de las personas	No existe gradiente dosis respuesta	No se analizan factores confusores	Baja
30	Maddalena Peghin, Maria De Martino, Alvisa Palese, Valentina Gerussi, Giulia Bontempo	Post-COVID-19 syndrome and humoral response association after 1 year in vaccinated and unvaccinated patients	Estudio prospectivo	Baja	No puede ser generalizado	No hubo diferencias significativas (22,7%)	Relacionado con el objetivo de la revisión	No existe imprecisión	No se reportan sesgos de publicación	479 No hay fuerte asociación (OR: 1,35)	No existe gradiente dosis respuesta	No se analizan factores confusores	Baja

						vs. 15,8%; p = 0,209)							
31	Huang L, Zhao P, Tang D, Zhu T, Han R, Zhan C, et al.	Cardiac Involvement in Patients Recovered From COVID-2019 Identified Using Magnetic Resonance Imaging	Estudio observacional retrospectivo	Baja	Tamaño de muestra pequeño. No se puede extrapolar resultados a poblaciones más grandes	No existe inconsistencia de resultados	Relacionado con el objetivo de la revisión	Muestra pequeña (29)	No se reportan sesgos de publicación	29 personas	No existe gradiente dosis respuesta	No se analizan factores confusores	Baja
32	Charfeddine S, Ibnhadjamor H, Jdidi J, Torjmen S, Kraiem S, Bahloul A, et al.	Sulodexide Significantly Improves Endothelial Dysfunction and Alleviates Chest Pain and Palpitations in Patients With Long-COVID-19: Insights From TUN-EndCOV Study	Estudio de casos y controles prospectivo	Baja	Seguimiento limitado de 3 semanas	No existe inconsistencia de resultados	Relacionado con el objetivo de la revisión	No existe imprecisión	No se reportan sesgos de publicación	290 personas	No existe gradiente dosis respuesta	No se analizan factores confusores	Baja

Fuente: Artículos revisados

Realizado por: Autoras

Capítulo VI

6 Discusión

Con base a los resultados obtenidos se inicia la discusión con la mención de que existe un consenso en los artículos revisados sobre la prevalencia de la afectación cardíaca en pacientes post-covid-19. Puntmann, et al. señalan un compromiso cardíaco del 78% de pacientes recientemente recuperados del COVID-19, misma que se detectó mediante RM, a pesar de que solo el 37% de participantes, manifestaron síntomas cardiovasculares, (13), resultados parecidos a los encontrados por Eiros, et al. los cuales encontraron un 75% de anomalías cardíacas en la RM. (99), esto en estudios considerados de baja calidad en la escala GRADE. Estos resultados difieren un poco de lo encontrado por Brito, et al. en su estudio con calidad de evidencia baja, quienes informan de hallazgos anormales en un 56.3% de individuos, aunque aquí se debe considerar que la muestra total constó de 54 atletas que fueron evaluados con ecocardiografía y RM. (94) Sin embargo, Huang Lu et al. en un estudio observacional de calidad similar a los anteriores encontró resultados parecidos, aquí el diagnóstico fue guiado por RMC y se demostró la existencia de edema miocardio, fibrosis y deterioro de la función del ventrículo derecho en el 58% de pacientes, respaldando aún más la sospecha de la posible afectación en el miocardio y pericardio que puede darse posterior a la infección por SARS-CoV-2. (113) En cuanto a la aparición de síntomas Romero-Duarte et al. menciona que solo el 5.8% de pacientes manifestaron algún síntoma post-COVID-19 cardiovascular hasta 6 meses después de la infección por COVID-19. (106). Es importante recalcar que en general se observa que existe una concordancia entre los resultados de las investigaciones descritas.

Miocarditis

En los resultados de este trabajo se encontraron 2 estudios donde el haber padecido COVID-19 se asocia con mayor riesgo de padecer miocarditis, siendo este riesgo independiente de la edad, raza, sexo y otros factores de riesgo cardiovascular. (96,109), pese a la concordancia de estos resultados, es importante aclarar que una de las investigaciones se trata de un estudio de cohorte con baja calidad de evidencia según puntuación GRADE, siendo el otro una revisión sistemática. Sin embargo, contradiciendo estos 2 estudios, existió un trabajo escrito de cohorte retrospectivo considerado de calidad moderada evidencia dentro de los resultados obtenidos donde se describe que no hay una asociación entre la tasa de incidencia de miocarditis con el COVID-19. (100)

Así mismo, Eiros encontró que existía un 17.3% de personas con miocarditis aislada en su estudio, y un 7.9% de miopericarditis. (99) Concordando con Alosaimi, et al. los cuales encontraron que la tasa de miocarditis estuvo entre 1.4 y 15.4%. (97) Esto difiere de lo encontrado por Puntmann et al. quienes en su estudio obtuvieron un 60% de pacientes con inflamación miocárdica. (13). Si bien esta discordancia amerita más investigaciones a fondo, hay que considerar la calidad de los estudios descritos, ya que los 2 estudios observacionales descritos son considerados de baja calidad.

La RM fue el principal método para confirmar el diagnóstico de miocarditis (95) y también se encontró que aquellas personas diagnosticadas por RT-PCR tenían mayor probabilidad de mostrar síntomas al compararlas con las personas que fueron diagnosticadas por serología. (99) Por qué existe este riesgo de padecer miocarditis aún no se analizó por completo, por lo que aún es necesario más datos para describir correctamente esta patología, además de que se necesitan ensayos para diagnosticar y tratar a pacientes que tengan miocarditis posterior a la infección por COVID-19.

En cuanto a la relación de miocarditis con la vacuna, en una revisión sistemática, se observó que la incidencia de miocarditis es de 0.001% personas vacunadas, (40) siendo esta una ocurrencia rara, que a su vez concuerda con lo encontrado en el estudio de Witberg, (calidad baja) donde 54 casos de más 2.5 millones vacunados cumplieron con criterios de miocarditis. (98) Resultados parecidos a los encontrados por la AHA, donde entre más de 3 millones de personas que recibieron la primera dosis, 6 fueron hospitalizadas por miocarditis; entre los 2,9 millones que recibieron la segunda dosis, 26 desarrollaron miocarditis que requirió hospitalización, y solo 9 personas fueron hospitalizadas por miocarditis de las 1.4 millones que tuvieron una tercera dosis. (115) Al ser tan bajo el porcentaje de personas que pueden llegar a presentar esta patología la CDC continúa recomendando la vacunación contra COVID-19 ya que los beneficios llegan a superar los riesgos. (116)

Miocardopatía por estrés (Síndrome de Takotsubo)

En esta revisión no se encontraron estudios donde se presente el síndrome de Takotsubo como complicación del síndrome post-COVID-19, ya que se observó que esta patología está más asociada a la fase aguda de la enfermedad, encontrándose una incidencia de esta miocardopatía en el 2%, (117,118) y siendo la elevación del ST la anomalía más común en este síndrome. (36) Si bien no es una patología muy frecuente sería importante determinar por qué no se han reportado evidencia del síndrome de Takotsubo como una complicación del síndrome post-COVID-19, o si es que debido a su baja incidencia no hay una falta de literatura al respecto.

En cuanto a la relación entre el síndrome de Takotsubo y la vacunación por COVID-19 se encontró que entre los pacientes que padecieron de la miocardiopatía, el 80% recibió la vacuna mRNA COVID-19 (Pfizer-BioNTech o Moderna COVID-19 Vaccine), y el 20% recibió otros tipos, ocurriendo en el 50% de los casos con la primera dosis y en otro 40 % después de la segunda dosis de vacunas. Es importante recalcar que todos los casos tenían troponinas elevadas y un ECG anormal. (37) Este resultado encontrado concuerda con otros reportes, no incluidos en esta revisión por no cumplir con todos los criterios de inclusión, donde se han informado de pocos casos de la aparición del síndrome luego de la primera o segunda dosis de la vacuna, incluyendo mRNA-1273, BNT162b2 y ChAdOx1 nCoV-19. (119)

Pericarditis

En los resultados se encontró que de acuerdo a un estudio descriptivo transversal realizado por Eiros et al. se observó pericarditis aislada en 5.8% de los pacientes y miopericarditis en el 7.9%, diagnosticada por RMC (99) Sin embargo esto difiere de lo encontrado en una revisión sistemática donde la población estuvo constituida por deportistas y donde la tasa de pericarditis fue del 0.06% al 2.2%. (97)

Esto contrarresta con lo encontrado en un estudio más reciente, publicado en el 2023, razón por la que se lo excluyó de los resultados actuales, donde se evidenció que de los pacientes que presentaban síntomas 12 semanas después de una prueba negativa de COVID-19, el 22% tuvo un diagnóstico de pericarditis aguda, de los cuales la mayoría presentó capas pericárdicas engrosadas, con derrames pequeños o insignificantes; y es la ecocardiografía la técnica de imagen cardíaca estándar para el diagnóstico de pericarditis. (38)

También se evidenció un desacuerdo en cuanto al riesgo de padecer pericarditis luego de la infección por SARS-CoV-2, ya que el estudio de cohorte de Xie Y, muestra que existe riesgo significativo de padecer pericarditis, (109) lo que difiere grandemente de lo encontrado por Tuvali et al. quienes no encontraron riesgo de padecer pericarditis luego de la infección por COVID-19. (100) Lo interesante aquí es el hecho de que un estudio es considerado de calidad baja, mientras que el otro de calidad moderada, por lo que se debería investigar más a fondo si realmente existe un riesgo de padecer esta patología después de tener la infección por SARS- CoV-2. Sin embargo, a pesar de esta discordancia, se observó que en la mayoría de estudios revisados si hubo una asociación entre COVID y pericarditis.

Hipertensión arterial

En los resultados se encontró que existe una hipertensión arterial luego del COVID-19 significativamente más alta, (43,44,102), todo esto en estudios observacionales clasificados

con calidad moderada en su evidencia; además de presentarse en un 16% en un estudio, (43) 12% en otro, (44), en el estudio de De Lorenzo, se encontró un 21.6% de participantes con presión arterial descontrolada luego de la infección por COVID. (101) Y en un estudio de cohorte realizado por Ingul CB se encontró un 32% de pacientes con hipertensión. (118)

No se conoce a totalidad los mecanismos que originan la posible relación entre HTA y COVID-19, sin embargo, Tadic et al concluye que es una de las comorbilidades que más se presentan en pacientes con COVID-19. (120) Y además se ha asociado con un riesgo 2,5 veces mayor de padecer COVID-19 grave. (121) Ya que la hipertensión se considera un asesino silencioso, es importante recalcar la necesidad de exámenes de seguimiento para todos los pacientes después de la infección por COVID-19. Otros estudios como el de Giménez-Miranda, et al. proponen que se debe medir la función endotelial después de una infección aguda por COVID-19 a los 6-12 meses en pacientes hipertensos. (122) En cuanto al tratamiento existe la preocupación de que en pacientes que tomen IECAs o bloqueadores de los receptores de angiotensina exista un pronóstico desfavorable, ya que al tomar este medicamento aumenta la ACE2 como receptor del virus SARS-CoV-2, sin embargo, hace falta más estudios para confirmar o descartar esta hipótesis. (44)

Hipertensión Pulmonar

En estos resultados se encontró sólo un estudio que indique evidencia de hipertensión pulmonar meses después de la infección por SARS-CoV-2, presentándose en un 7.69% de los casos, y siendo esta estadísticamente significativa, con evidencia de baja calidad. (49) En un reporte de caso, no incluido en los resultados, se describe un desarrollo rápido de hipertensión pulmonar, a tan solo 10 días del alta por COVID-19 causada probablemente por lesión microvascular causada por la infección, siendo esta un probable mecanismo para la presentación de hipertensión pulmonar como complicación de la neumonía por COVID-19. (123)

En la etapa aguda, en pacientes hospitalizados por COVID-19, se ha descrito en un 12% de casos, (124) sin embargo antes de aceptar estos resultados se debe considerar que la incidencia puede ser mayor, ya que hay que analizar también la dificultad de realizar un correcto diagnóstico en pacientes gravemente enfermos que podrían estar ventilados mecánicamente o el hecho de que estos artículos consideran solo a los pacientes graves, dejando de lado aquellos que presentan formas leves de la enfermedad y por lo tanto no se evaluó la incidencia de la enfermedad en estos pacientes. (49)

Insuficiencia Cardíaca

Si bien no se evidenciaron muchos estudios que monitoricen la incidencia de la insuficiencia cardiaca, se vio una revisión sistemática, donde se encontró una incidencia de la insuficiencia cardiaca en un 1.1% de personas, además de encontrarse que existe un mayor riesgo de presentar IC en pacientes recuperados de COVID-19, este resultado fue clasificado como evidencia de baja calidad. (52,109) Esto concuerda con el estudio realizado por Wang W. et, que no fue considerado en los resultados de la presente revisión por no cumplir con los criterios de inclusión, que también indica asociación entre sobrevivientes de COVID-19 con un mayor riesgo de insuficiencia cardiaca, entre otras (125) y con el estudio de Zhang et al. que indica un riesgo significativo de IC en pacientes que hayan estado hospitalizados. (126)

La fisiopatología de la enfermedad no es conocida por completo, pero podría ser desencadenada por la invasión directa de los cardiomiocitos, y su posterior muerte, o por la infección de células endoteliales o por la coagulopatía desencadenada por la enfermedad. (127)

Los hallazgos indican que hay evidencia sobre el mayor riesgo de insuficiencia cardiaca en sobrevivientes de COVID-19, por lo que es necesario realizar un seguimiento clínico en estos pacientes para así prevenir consecuencias de tipo cardiovascular a largo plazo.

Infarto agudo de miocardio

En cuanto al infarto agudo de miocardio se encontró que el COVID 19 es un factor de riesgo de infarto agudo de miocardio y accidente vascular isquémico en las 2 semanas posteriores a la enfermedad, además se evidenció que el período de incubación promedio para COVID-19 es 5,1 día, y menos del 2,5% de los pacientes desarrollan síntomas dentro de los 2.2 días posteriores a la infección; dentro de los 12.5 días, el 97.5% de los pacientes han desarrollado síntomas, estos resultados llegan a ser significativo ya que coinciden con el estudio de Lauer y su equipo en el que la mayoría de las personas desarrollan síntomas dentro de los 12.5 días posteriores a la infección por SARS-CoV-2. (57) Zuin M, et al. concluyen en su revisión sistemática que el IAM se produjo en aproximadamente el 0,5 % de los pacientes recuperados de COVID-19 durante el período de seguimiento. (55) Además en un estudio realizado por Katsoularis, et al. que aunque mostró un nivel de evidencia bajo, su importancia radica en que utilizó una cohorte basada en un registro nacional de todos los pacientes con COVID-19 en Dinamarca, se demostró que el riesgo de infarto agudo de miocardio después de la enfermedad por COVID-19 aumentó cinco veces, y el riesgo de accidente cerebrovascular isquémico después de COVID-19 aumentó diez veces más. (57) Además, los estudios que han demostrado que las infecciones con otros virus o bacterias aumentan transitoriamente el riesgo de accidente cerebrovascular isquémico e infarto agudo de miocardio dan credibilidad

a la identificación y la de otros estudios de COVID-19 como un factor de riesgo independiente para estas afecciones. (128–130)

Tromboembolismo

Como parte de los resultados encontrados se describe el estudio realizado por Patell et al. donde demostró una incidencia acumulada de trombosis (incluidos eventos arteriales y venosos) del 2,5 % 30 días después del alta por COVID 19 y la incidencia acumulada en pacientes con tromboembolismo venoso solo en el 0,6 %. Se produjo sangrado mayor en el 0,7% de los pacientes 30 días después del alta, mientras que se produjo sangrado no mayor clínicamente relevante en 2,9%. (59) Además el estudio realizado por Al-Aly Z, Bowe B, Xie Y que contó con una cohorte de 33 940 se demostró que después de 30 días, los pacientes que contrajeron previamente COVID-19 presentaban hasta un 1.5 de aumento en el riesgo de padecer COVID prolongado, incluyendo un mayor peligro de sufrir embolia pulmonar. Su importancia radica en que ambos estudios son de moderada calidad por lo que sus resultados nos brindan una herramienta valiosa a considerar. (104) Cabe mencionar que en el estudio realizado por Giannis et al. donde realizó un seguimiento a 4 906 pacientes con COVID-19 durante una media de 92 días posteriores al alta. Se prescribió trombopprofilaxis post-alta en el 12,7% de los pacientes y se diagnosticó tromboembolismo venoso en 76 pacientes (1,55%) post-alta. Además, se diagnosticó tromboembolismo arterial en 84 (1,71%) pacientes. (131) Sin embargo existen datos como los realizados por King College de Londres, donde evaluaron a 1877 pacientes después del alta por una admisión relacionada con COVID-19 e informaron 9 episodios de TEV asociado al hospital en 42 días, lo que equivale a una tasa de incidencia de 4,8 por 1.000 descargas, sin embargo los investigadores compararon esta tasa con los datos de 2019, por lo que identificaron una incidencia de 3,1 por 1000 para HA -VTE entre 18 159 personas que fueron dadas de alta por cualquier condición médica (excluyendo COVID-19) por lo que concluyeron que hospitalización después de la COVID-19 no aumenta el riesgo de HA-VTE en comparación con otros trastornos médicos. (132)

Síndrome de taquicardia posterior a COVID

Jamal SM, et al. informa en su estudio que 4 pacientes sometidos a la prueba de la mesa basculante demostraron características clínicas de POST, el mismo se realizó $5,8 \pm 3,5$ meses desde el inicio de los síntomas de las secuelas post-agudas de COVID-19. (89) De igual manera en el estudio publicado por Shouman, et al. donde se encontró que 11 (41%) pacientes desarrollaron síntomas autonómicos durante la infección y 16 (59%) después de la infección y 6 pacientes (22 %) cumplieron los criterios diagnósticos de POTS. Cabe mencionar que no existe una diferencia entre ambos estudios ya que tanto el realizado por

Jamal SM, et al, como el realizado por Shouman mostró una calidad muy baja, estos datos cobran importancia al momento de comparar ambos estudios. (86) Investigaciones recientes también han presentado informes de casos que describen pacientes con síndrome de taquicardia ortostática postural asociado con el síndrome post-agudo de COVID-19, como es el caso la primera serie de casos de 3 pacientes suecos diagnosticados con síndrome de taquicardia ortostática postural más de 3 meses después de las infecciones primarias por COVID-19. (133,134) La escala de la pandemia hace del COVID-19 un modelo ideal para investigar los trastornos autonómicos postinfecciosos; esta investigación puede conducir algún día a una mejor comprensión de los procesos patogénicos detrás de los trastornos autonómicos como el POTS.

Accidente cerebrovascular isquémico

Xu Evan, además de mostrar un nivel de evidencia bajo según la escala, demostró que las personas que sobrevivieron a los primeros 30 días de COVID-19 exhibieron un mayor riesgo de accidente cerebrovascular isquémico; carga 3,40 por cada 1000 personas a los 12 meses; entre los que destacan ataques isquémicos transitorios, accidente cerebrovascular hemorrágico y trombosis venosa cerebral. (105) Se demostró también asociación entre estas dos patologías en el estudio realizado por Xie Yan, et al. el cual informa que el riesgo de enfermedad cerebrovascular, incluido el accidente cerebrovascular y la isquemia transitoria, es aproximadamente un 50% más alto durante el primer año después de la infección aguda por SARS-CoV-2. (109) El resultado de estos estudios permite constatar que el riesgo de accidente cerebro vascular incidente se extiende mucho más allá de la fase aguda de COVID-19. Cabe destacar que la prevención primaria de infecciones por SARS-CoV-2 es la mejor manera de reducir la probabilidad de COVID a largo plazo y sus múltiples complicaciones, como el desarrollo de secuelas cardiovasculares graves como esta patología descrita. Además, se han reportado casos que aunque no representen mucha evidencia donde se llegó a concluir que el COVID-19 es un factor de riesgo independiente de accidente cerebrovascular isquémico agudo. (80)

Arritmias

En la revisión se incluyeron estudios que demostraron una asociación entre la generación de arritmias y COVID post agudo. Zhou M, et al. Demostró que un 29,9% personas tuvieron bradicardia sinusal y 2,1% personas estaban en fibrilación auricular, hubo 1 sobreviviente con bloqueo de rama izquierda recién detectado. (107) Estos datos concuerdan con los presentados por Ingul C, et al. donde se concluye que tres meses después del alta hospitalaria con COVID- 19, la función ventricular derecha estaba levemente afectada y la disfunción

diastólica era dos veces más común en comparación con los controles, lo que llevaría a la generación de arritmias tras la infección. (108) Se vio además que, en otra cohorte realizada en 969 pacientes en España por Duarte R, et al. Que el 2,9% presentó síncope durante los 6 meses posteriores al alta de COVID 19 presentando un impacto muy negativo en el estado de salud de los pacientes de los pacientes. (106) Estos tres estudios son de mucha importancia gracias a sus resultados, en donde incluso el nivel de evidencia mostrada por los mismo es igual, los tres indicaron una baja calidad de evidencia. Para ampliar un poco más estos resultados Mohammad K, et al. Realizó un estudio de cohorte que concluye que la infección por SARS-CoV2 está asociada a una tasa más alta de desarrollo de arritmia a los cuatro meses, independientemente de las condiciones preexistentes. (22) Sin embargo Mitrani Raúl, et al. nos describe que no existen estudios que hayan evaluado específicamente la carga de arritmias post miocarditis post-covid-19, especialmente en individuos cuya función ventricular se ha restablecido, todavía es difícil mostrar una conexión entre el COVID-19 y las arritmias después de la hospitalización. (83)

Síncope

De acuerdo a la investigación realizada se presenta un estudio de cohorte observacional prospectivo realizado por Rass Verena, et al. en donde indica que el 1% de los pacientes presentan hipotensión ortostática con síncope vasovagal a causa de la desregulación vasovagal a los 3 meses posteriores de la infección aguda, a pesar de ello el estudio presentó un nivel de evidencia bajo, lo cual debemos tener en cuenta al momento del análisis del estudio. (110) Sin embargo, para complementar el resultado del anterior estudio Shomal K, et al. En su análisis retrospectivo encontraron que el 11% de pacientes desarrolló síncope entre 0 y 122 días después de la infección aguda. (86) Carneiro Diogo, et al. junto a su equipo concluyeron que los síntomas síncope (incluyendo síncope reflejo y síncope relacionado con hipotensión ortostática) en el 31% de los pacientes. (87) Estos resultados llevan a correlacionar que pueden ocurrir diferentes patrones de disfunción autonómica cardiovascular tanto en la fase aguda como posterior al COVID-19 y pueden tener un impacto significativo en el resultado clínico general, sin embargo se requiere de más estudios para tener una asociación significativa entre la enfermedad y el síntoma antes descrito, se podría llegar a recomendar un alto grado de vigilancia y, en condiciones ideales llegado a mejorar así la calidad de vida de los pacientes.

Tratamiento

El estudio realizado por Charfeddine S, Ibnhadjamor H, et al. proporcionan evidencia que indica que la sulodexida, al ser un heparinoide mejora significativamente la disfunción

endotelial post COVID19 de larga duración y aliviando el dolor torácico y las palpitaciones. (114) Aunque la fisiopatología de las secuelas cardiovasculares del COVID no está muy definida se han propuesto diversas explicaciones entre ellas una disfunción microvascular y endotelial, compromiso de los pericitos vasculares, una inflamación sistémica y miocárdica, entre otras para los cuales sería útil una medicación descrita. Estos hallazgos corroboran las tasas más altas de complicaciones cardiovasculares en pacientes post COVID 19 en comparación con la población general y la necesidad de un tratamiento eficaz para prevenir las mismas. En un estudio realizado por Shin Jie Young, Shiliang Liu. Se propusieron betabloqueantes e ivabradina en pacientes con síndrome de taquicardia post ortostática. De lo contrario, las estatinas, los anticoagulantes orales y los antidepresivos fueron sugeridos y ampliamente utilizados en la práctica diaria en pacientes con secuelas clínicas de COVID 19, sin embargo, no tienen evidencia suficiente que respalde estos resultados. (135) Se ha descrito en la investigación realizada por Star Y, et al. donde nos indican que aún quedan dudas sobre el tratamiento adecuado del Síndrome de Takotsubo, a pesar de ello los médicos suelen utilizar inhibidores de la ECA, bloqueadores beta y diuréticos, los cuales se están usando incluso para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca. (136) En cuanto al manejo de pericarditis como secuela del COVID 19, Carubbi F, et al. describe en su investigación que la aspirina, AINES y la colchicina son los pilares del tratamiento de la pericarditis, y muchos pacientes responden por completo sin necesidad de tratamiento adicional. (39) Se han publicado recomendaciones clínicas que sugieren el uso de warfarina en pacientes con síndrome post COVID 19, debido al riesgo de eventos trombóticos. La heparina terapéutica puede iniciarse para evitar las consecuencias a largo plazo de la trombosis si se produce una alta sospecha clínica de trombo en pacientes con enfermedad por SARS-CoV-2 y evitar de esta manera consecuencias devastadoras para los pacientes. (56) En cuanto al tratamiento del síndrome de taquicardia postural ortostática, Ståhlberg M, et al, describe en su investigación que el tratamiento principal incluye el inhibidor selectivo del nodo sinusal ivabradina, bloqueadores beta, y prendas de compresión para estabilizar la regulación cardiovascular. (24) Además, et al nos menciona que para pacientes con taquicardia sinusal inapropiada es posible que también obtengan beneficios de un tratamiento farmacológico similar al de POTS con bloqueadores β , que atenúan la respuesta del sistema nervioso simpático. Sin embargo, no existen recomendaciones estandarizadas para su manejo en pacientes post COVID. (75) Para el accidente cerebro vascular isquémico, en una revisión narrativa, Carfora et al. sugirieron “el uso de antiinflamatorios como son los corticoides y anticuerpos monoclonales humanos o estatinas e IECA, que reducen la disfunción endotelial, así también se apoya el uso de la HBPM para prevenir la trombosis”, no hay suficiente evidencia que respalde esta hipótesis sin embargo corresponde tomarla en cuenta hasta que

existan más estudios con el adecuado tratamiento para pacientes que presenten esta secuela. (81) Actualmente no están descritos tratamientos para ciertas secuelas cardiovasculares ya que se necesita más investigación para promover el desarrollo de estrategias de intervención adecuadas. Sumado a ello, debido al gran volumen de pacientes afectados por el COVID prolongado, es necesario realizar análisis rentables para determinar la efectividad a largo plazo y los resultados de las intervenciones prolongadas del COVID 19.

Papel de la vacunación en el síndrome post COVID

La vacunación con dos dosis cumple un rol muy importante en el síndrome post covid y por ende en el desarrollo de las secuelas cardiovasculares, los resultados obtenidos por parte de Gao Peng y Liu Jue que demostró que las vacunas COVID-19 tuvieron un efecto en la reducción del riesgo de COVID prolongado en pacientes vacunados antes o después de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19. (111) Este resultado, sin embargo, está apoyado por otro estudio realizado por Ayoubkhani Daniel, et al. De igual manera indicó que la vacunación contra el COVID 19 disminuyó la posibilidad de desarrollar síntomas de COVID prolongado 12 semanas posterior a la infección y además se encontró una mejoría sostenida con el tiempo en las personas que recibieron dos dosis de la vacuna. (137) De igual manera, investigaciones realizadas en Indonesia encontraron que con COVID-19 la calidad de vida relacionada con la salud de los pacientes mejoró después de recibir una vacunación completa 6 meses después de la hospitalización, recomendando que los sobrevivientes de COVID-19 se vacunen. (138)

La investigación también aportó que la vacunación contra el SARS-CoV-2 no se asocia con la aparición de síntomas post-COVID-19 más de 1 año después de la infección aguda. La persistencia de la respuesta de título serológico alto inducida por la infección natural, pero no por la vacunación, puede desempeñar un papel en la larga duración del COVID-19. (112) Los hallazgos sugieren que la vacunación no está asociada con un empeoramiento de los síntomas cuando se compara entre pacientes vacunados y no vacunados, porque los síntomas en su mayoría mejoraron o no cambiaron. Sin embargo, hay disponible evidencia limitada con resultados contradictorios sobre el impacto potencial de la vacunación en los síntomas posteriores a la COVID-19. (139)

Fortalezas y limitaciones

En esta revisión como fortalezas se puede describir el uso de bibliografía de alto nivel de evidencia en sus resultados lo que permitió obtener datos realistas y seguros de ciertos tipos

de población. Además, se reconoce que la presente investigación incluye una notable cantidad de reportes descritos asociados a esta problemática.

Luego del análisis de los artículos incluidos en la presente revisión se encuentra como limitaciones principalmente la falta de bibliografía científica sobre las complicaciones cardiovasculares del COVID-19, así mismo dentro de estos estudios hay algunos que describen grandes poblaciones, y otros que describen muestras reducida para poder documentar las patologías cardiovasculares asociadas a la forma prolongada de COVID-19, por último a pesar de usar bibliografía de alto nivel de evidencia, la calidad de esta era variada, encontrándose estudios de hasta muy baja calidad.

Capítulo VII

7. Conclusiones y recomendaciones

7.1 Conclusiones

- La infección por COVID 19 es un factor de riesgo para desarrollar miocarditis, sin importar el sexo, edad, raza, y otros factores de riesgo. Por lo que es importante prestar atención a si existe afectación miocárdica en aquellos pacientes recuperados de COVID-19 que posean síntomas cardíacos.
- No se ha encontrado evidencia que demuestre que la miocardiopatía por estrés es una complicación del síndrome post-COVID, siendo está asociada a la etapa aguda de la infección.
- A pesar de los desacuerdos entre los estudios revisados, se encontró que la mayoría acepta que existe una relación entre la infección por SARS-CoV-2 y la posterior aparición de pericarditis, existiendo una alta prevalencia de pericarditis aguda en los pacientes que tengan síndrome de COVID-19 prolongado.
- Se concluye que la hipertensión arterial es una de las comorbilidades más presentadas en el síndrome post-COVID, existiendo una relación significativamente estadística entre COVID-19 y HTA, por lo que es necesario establecer pruebas periódicas para la medición de presión en pacientes que se hayan recuperado de la infección por OVID-19
- A pesar de no existir gran cantidad de información sobre la hipertensión pulmonar como parte del síndrome post-COVID, si se ha reportado que una incidencia significativa de esta patología, siendo necesarios más estudios para confirmar o descartar si la baja incidencia refleja la realidad de esta patología.
- Al hablar de insuficiencia cardíaca podemos concluir que existe un riesgo sustancial de presentar esta patología en aquellos pacientes recuperados del COVID, siendo necesario un seguimiento de en sobrevivientes de COVID-19 para poder detectar a tiempo esta patología.
- En cuanto al infarto agudo de miocardio se llegó a la conclusión que la infección por COVID 19 constituye un factor de riesgo para el desarrollo de la patología, pudiendo llegar aumentar el riesgo hasta 5 veces más.
- Concluimos que las tasas de trombosis y hemorragia parecen ser similares después del alta hospitalaria por COVID-19, lo que enfatiza la necesidad de datos aleatorios para informar las recomendaciones para la tromboprofilaxis universal posterior al alta.

- En cuanto al Síndrome de taquicardia postural ortostática se concluye que muchos pacientes que fueron remitidos para pruebas de función autonómica después de la infección aguda los llevó a que algunos fueran diagnosticados por criterios clínicos de POTS. Aunque aún no está clara la fisiopatología exacta, existe una estrecha asociación entre COVID-19 y síntomas clínicos de la enfermedad.
- La literatura nos describe en cuanto al accidente cerebrovascular isquémico, que existe un mayor riesgo de ictus isquémico durante el primer año tras la infección.
- A pesar de que no exista información suficiente, se logra concluir que existe el desarrollo de arritmias en pacientes después de presentar la enfermedad aguda, siendo las contracciones ventriculares prematuras las más comunes.
- Las conclusiones para el síncope tras la recuperación de la infección aguda es que la disfunción autonómica es una secuela del síndrome post-covid que puede causar síncope, entre otros síntomas, llegando a repercutir de manera significativa en la calidad de vida de los pacientes.
- La vacunación jugó un papel importante en la pandemia por COVID 19 y se demuestra en los resultados obtenidos en la investigación, se concluye que vacunas para COVID 19 tuvieron un efecto en la reducción del riesgo de COVID prolongado en pacientes vacunados antes o después de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19. Por lo que la vacunación contra COVID-19 está asociada a menores complicaciones y síntomas cardíacos post-COVID, reforzando así la importancia de vacunar a la población.
- No existe evidencia suficiente sobre los tratamientos que pueden ser utilizados en las complicaciones cardiovasculares del COVID-19, aunque el uso de sulodexida podría mejorar la función endotelial por lo que es importante seguir buscando ensayos y evidencia científica que aporten información sobre el tratamiento de las distintas patologías cardíacas asociadas al COVID-19.

7.2 Recomendaciones

Con base a estas conclusiones los profesionales deberían considerar el desarrollo de más estudios similares tanto retrospectivos como prospectivos principalmente en Latinoamérica o en América en general, pues a nivel global se reconoce que las personas latinas también han sido gravemente afectadas por el COVID 19 y al contar con las tasas más altas de prevalencia e incidencia en ciertas patologías crónicas se llegaría a obtener consecuencias más devastadoras, además se podría llegar a encontrar más secuelas que las actualmente descritas e incluso variabilidad con los resultados actualmente presentados. Son muchas las secuelas descritas, sin embargo, al ser poco tiempo desde que se está saliendo de la pandemia y con la disminución tanto en la sintomatología como en el contagio, se presenten

cambios a estos resultados presentados, sin embargo, por el momento puede constituir una guía para el personal de salud.

Es necesario además que los estudios realizados a posterior investiguen más sobre el efecto protector de las vacunas contra el COVID-19 en el COVID prolongado.

Referencias

1. 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] 18 de abril de 2021 [citado 23 de octubre de 2022];13(4):700. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8072585/>
2. Rahman S, Montero MTV, Rowe K, Kirton R, Kunik F. Epidemiology, pathogenesis, clinical presentations, diagnosis and treatment of COVID-19: a review of current evidence. *Expert Rev Clin Pharmacol* [Internet] 2021 [citado 23 de octubre de 2022] :1-21. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8095162/>
3. Bisaccia G, Ricci F, Recce V, Serio A, Iannetti G, Chahal AA, et al. Post-Acute Sequelae of COVID-19 and Cardiovascular Autonomic Dysfunction: What Do We Know? *J Cardiovasc Dev Dis* [Internet] 15 de noviembre de 2021[citado 29 de octubre de 2022] ;8(11):156. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8621226/>
4. Carod-Artal FJ. Post-COVID-19 syndrome: epidemiology, diagnostic criteria and pathogenic mechanisms involved. *Rev Neurol* [Internet] 1 de junio de 2021 [citado 29 de octubre de 2022];72(11):384-96. Disponible en: <https://neurologia.com/articulo/2021230>
5. Writing Committee, Gluckman TJ, Bhave NM, Allen LA, Chung EH, Spatz ES, et al. 2022 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Cardiovascular Sequelae of COVID-19 in Adults: Myocarditis and Other Myocardial Involvement, Post-Acute Sequelae of SARS-CoV-2 Infection, and Return to Play: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 3 de mayo de 2022 [citado 29 de octubre de 2022];79(17):1717-56. Disponible en: DOI 10.1016/j.jacc.2022.02.003
6. 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]. 1 de julio de 2022 [citado 24 de enero de 2023];24(7):563-70. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s11883-022-01032-8>
7. Fernández A, Barisani JL, Guetta J, Bosio M, Chertcoff J, Marino J, et al. COVID-19. Su repercusión cardiovascular. Una revisión. *Rev Argent Cardiol* [Internet]. 2020 [citado 23 de octubre de 2022] ;88(3):253-74. Disponible en: <https://www.redalyc.org/journal/3053/305366159013/html/>
8. Chilazi M, Duffy EY, Thakkar A, Michos ED. COVID and Cardiovascular Disease: What We Know in 2021. *Curr Atheroscler Rep* [Internet]. 13 de mayo de 2021 [citado 23 de octubre de 2022];23(7):37. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s11883-021-00935-2>
9. Elseidy SA, Awad AK, Vorla M, Fatima A, Elbadawy MA, Mandal D, et al. Cardiovascular complications in the Post-Acute COVID-19 syndrome (PACS). *Int J Cardiol Heart Vasc*

- [Internet]. 28 de marzo de 2022 [citado 29 de octubre de 2022];40:101012. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8958273/>
10. Raman B, Bluemke DA, Lüscher TF, Neubauer S. Long COVID: post-acute sequelae of COVID-19 with a cardiovascular focus. *Eur Heart J* [Internet]. 14 de marzo de 2022 [citado 23 de octubre de 2022];43(11):1157-72. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8903393/>
 11. Akbarialiabad H, Taghrir MH, Abdollahi A, Ghahramani N, Kumar M, Paydar S, et al. Long COVID, a comprehensive systematic scoping review. *Infection* [Internet]. 1 de diciembre de 2021 [citado 24 de enero de 2023];49(6):1163-86. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s15010-021-01666-x>
 12. Ayala-León M, Aceves-Velázquez E, Barrera-Oranday EA, Cano-Zárate R, Escobedo-Mercado D, Gaxiola-Macías MB, et al. [Consensus document of the Mexican Society of Cardiology for post-COVID-19 cardiovascular clinical follow-up]. *Arch Cardiol Mex* [Internet]. 4 de abril de 2022 [citado 15 de enero de 2023]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35377577/>
 13. Puntmann VO, Carerj ML, Wieters I, Fahim M, Arendt C, Hoffmann J, et al. Outcomes of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Patients Recently Recovered From Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol* [Internet]. 1 de noviembre de 2020 [citado 2 de diciembre de 2022];5(11):1265-73. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.3557>
 14. Carcassés LMG, Méndez YQ, Valdés EP. Complicaciones cardiovasculares en paciente con COVID-19. Presentación de un caso Cardiovascular Complications in a Patient with COVID-19. A Case Report. 2022;11.
 15. Manta B, Sarkisian AG, García-Fontana B, Pereira-Prado V, Manta B, Sarkisian AG, et al. Fisiopatología de la enfermedad COVID-19. Odontoestomatología [Internet]. junio de 2022 [citado 23 de octubre de 2022];24(39). Disponible en: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1688-93392022000101312&lng=es&nrm=iso&tlng=es
 16. Maldonado Coronel FV, Haro Medina DK, Morales Fiallos BJ, Maldonado Coronel KP, Yaucén Yumi DP, Maldonado Coronel FV, et al. Hipertensión arterial como secuela de COVID-19. Reporte de un caso clínico. *Rev Eugenio Espejo* [Internet]. agosto de 2022 [citado 23 de octubre de 2022];16(2):91-100. Disponible en: http://scielo.senescyt.gob.ec/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S2661-67422022000200091&lng=es&nrm=iso&tlng=es
 17. Vargas-Lara AK, Schreiber-Vellnagel V, Ochoa-Hein E, López-Ávila A. SARS-CoV-2: una revisión bibliográfica de los temas más relevantes y evolución del conocimiento médico

- sobre la enfermedad. NCT Neumol Cir Tórax [Internet]. 2020 [citado 23 de octubre de 2022];79(3):185-96. Disponible en: <https://eugenioespejo.unach.edu.ec/index.php/EE/article/view/301>
18. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, Madhavan MV, McGroder C, Stevens JS, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. Nat Med [Internet]. abril de 2021 [citado 2 de febrero de 2023];27(4):601-15. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8893149/>
19. Chippa V, Aleem A, Anjum F. Post Acute Coronavirus (COVID-19) Syndrome. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [citado 26 de febrero de 2023]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK570608/>
20. Dmytrenko O, Lavine KJ. Cardiovascular Tropism and Sequelae of SARS-CoV-2 Infection. Viruses [Internet]. 25 de mayo de 2022 [citado 26 de febrero de 2023];14(6):1137. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9228192/>
21. Joshee S, Vatti N, Chang C. Long-Term Effects of COVID-19. Mayo Clin Proc [Internet]. marzo de 2022 [citado 26 de febrero de 2023];97(3):579-99. Disponible: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8752286/>
22. Mohammad KO, Lin A, Rodriguez JBC. Cardiac Manifestations of Post-Acute COVID-19 Infection. Curr Cardiol Rep [Internet]. diciembre de 2022 [citado 26 de febrero de 2023];24(12):1775-83. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9628458/>
23. 2022 AHA/ACC Key Data Elements and Definitions for Cardiovascular and Noncardiovascular Complications of COVID-19: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Data Standards | Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes [Internet]. [citado 5 de noviembre de 2022]. Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/HCQ.000000000000111>
24. Ståhlberg M, Reistam U, Fedorowski A, Villacorta H, Horiuchi Y, Bax J, et al. Post-COVID-19 Tachycardia Syndrome: A Distinct Phenotype of Post-Acute COVID-19 Syndrome. Am J Med [Internet]. 1 de diciembre de 2021 [citado 5 de noviembre de 2022];134(12):1451-6. Disponible en: [https://www.amjmed.com/article/S0002-9343\(21\)00472-1/fulltext](https://www.amjmed.com/article/S0002-9343(21)00472-1/fulltext)
25. Castro P, Palomo M, Moreno-Castaño AB, Fernández S, Torramadé-Moix S, Pascual G, et al. Is the Endothelium the Missing Link in the Pathophysiology and Treatment of COVID-19 Complications? Cardiovasc Drugs Ther [Internet]. 2022 [citado 8 de abril de 2023];36(3):547-60. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8181544/>
26. Desai AD, Lavelle M, Boursiquot BC, Wan EY. Long-term complications of COVID-19.

- Am J Physiol - Cell Physiol [Internet]. 1 de enero de 2022 [citado 10 de noviembre de 2022];322(1):C1-11. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8721906/>
27. Yong SJ. Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments. Infect Dis Lond Engl [Internet]. 2021 [citado 10 de noviembre de 2022] :1-18. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8146298/>
28. Gąsecka A, Borovac JA, Guerreiro RA, Giustozzi M, Parker W, Caldeira D, et al. Thrombotic Complications in Patients with COVID-19: Pathophysiological Mechanisms, Diagnosis, and Treatment. Cardiovasc Drugs Ther [Internet]. 2021 [citado 10 de noviembre de 2022];35(2):215-29. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7569200/>
29. Østergaard L. SARS CoV-2 related microvascular damage and symptoms during and after COVID-19: Consequences of capillary transit-time changes, tissue hypoxia and inflammation. Physiol Rep [Internet]. febrero de 2021 [citado 10 de noviembre de 2022];9(3):e14726. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7849453/>
30. Szarpak L, Pruc M, Filipiak KJ, Popieluch J, Bielski A, Jaguszewski MJ, et al. Myocarditis: A complication of COVID-19 and long-COVID-19 syndrome as a serious threat in modern cardiology. Cardiol J [Internet]. 2022 [citado 20 de mayo de 2023] ;29(1):178-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8890406/>
31. Crook H, Raza S, Nowell J, Young M, Edison P. Long covid-mechanisms, risk factors, and management. BMJ [Internet]. 26 de julio de 2021 [citado 8 de abril de 2023] ;374:n1648. Disponible en: <https://www.bmj.com/content/374/bmj.n1648>
32. Marraki ZE, Bouzahir A, Nguadi J, Bouchaala A, Mouine N, Benyass A. Post-COVID myocarditis simulating acute coronary syndrome: Case report. Radiol Case Rep [Internet]. febrero de 2023 [citado 24 de abril de 2023];18(2):665-70. Disponible en: DOI 10.1016/j.radcr.2022.11.023
33. Zalewska-Adamiec M, Bachorzewska-Gajewska H, Dobrzycki S. Pericarditis and Takotsubo Syndrome-Diagnosis of Cardiac Complications of Post-Acute COVID-19 Syndrome in a 77-Year-Old Woman. Diagn Basel Switz [Internet]. 24 de septiembre de 2022 [citado 8 de abril de 2023];12(10):2304. Disponible en: 10.3390/diagnostics12102304
34. Shah RM, Shah M, Shah S, Li A, Jauhar S. Takotsubo Syndrome and COVID-19: Associations and Implications. Curr Probl Cardiol [Internet]. marzo de 2021 [citado 8 de abril de 2023];46(3):100763. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7732220/>
35. Ghasemi H, Kazemian S, Nejadghaderi SA, Shafie M. Takotsubo syndrome and

- COVID- 19: A systematic review. Health Sci Rep [Internet]. 2 de diciembre de 2022 [citado 24 de abril de 2023];6(1):e972. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9718950/>
36. Singh S, Desai R, Gandhi Z, Fong HK, Doreswamy S, Desai V, et al. Takotsubo Syndrome in Patients with COVID-19: a Systematic Review of Published Cases. Sn Compr Clin Med [Internet]. 2020 [citado 24 de mayo de 2023];2(11):2102-8. Disponible en: DOI 10.1007/s42399-020-00557-w
37. Khalid Ahmed S, Gamal Mohamed M, Abdulrahman Essa R, Abdelaziz Ahmed Rashad Dabou E, Omar Abdulqadir S, Muhammad Omar R. Global reports of takotsubo (stress) cardiomyopathy following COVID-19 vaccination: A systematic review and meta-analysis. Int J Cardiol Heart Vasc [Internet]. diciembre de 2022 [citado 24 de abril de 2023];43:101108. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9381427/>
38. Dini FL, Baldini U, Bytyçi I, Pugliese NR, Bajraktari G, Henein MY. Acute pericarditis as a major clinical manifestation of long COVID-19 syndrome. Int J Cardiol [Internet]. 1 de marzo de 2023 [citado 8 de abril de 2023];374:129-34. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9734068/>
39. Carubbi F, Alunno A, Leone S, Di Gregorio N, Mancini B, Viscido A, et al. Pericarditis after SARS-CoV-2 Infection: Another Pebble in the Mosaic of Long COVID? Viruses [Internet]. 4 de octubre de 2021 [citado 8 de abril de 2023];13(10):1997. Disponible en: DOI: 10.3390/v13101997
40. Fatima M, Ahmad Cheema H, Ahmed Khan MH, Shahid H, Saad Ali M, Hassan U, et al. Development of myocarditis and pericarditis after COVID-19 vaccination in adult population: A systematic review. Ann Med Surg 2012 [Internet]. abril de 2022 [citado 30 de abril de 2023];76:103486. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8912977/>
41. Wassif M, Lo P, Satouris P, Swan L, Tardo D, Kovacic JC, et al. Acute Myocarditis and Pericarditis After mRNA COVID-19 Vaccinations—A Single-Centre Retrospective Analysis. Heart Lung Circ [Internet]. abril de 2023 [citado 30 de abril de 2023];32(4):467-79. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9951393/>
42. Wrona M, Skrypnik D. New-Onset Diabetes Mellitus, Hypertension, Dyslipidaemia as Sequelae of COVID-19 Infection-Systematic Review. Int J Environ Res Public Health. 14 de octubre de 2022;19(20):13280.
43. Delalić Đ, Jug J, Prkačin I. ARTERIAL HYPERTENSION FOLLOWING COVID-19: A RETROSPECTIVE STUDY OF PATIENTS IN A CENTRAL EUROPEAN TERTIARY CARE CENTER. Acta Clin Croat [Internet]. junio de 2022 [citado 24 de abril de 2023];61(Suppl 1):23-7. Disponible en:

- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9536154/>
44. Akpek M. Does COVID-19 Cause Hypertension? *Angiology* [Internet]. agosto de 2022 [citado 8 de abril de 2023];73(7):682-7. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9260192/>
45. García Céspedes ME, Bell Castillo J, Romero Calzado DE, Ferrales Biset N, García Céspedes ME, Bell Castillo J, et al. La COVID-19 en personas hipertensas. *MEDISAN* [Internet]. junio de 2020 [citado 8 de abril de 2023];24(3):501-14. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1029-30192020000300501&lng=es&nrm=iso&tlng=es
46. Zuin M, Rigatelli G, Bilato C, Pasquetto G, Mazza A. Risk of Incident New-Onset Arterial Hypertension After COVID-19 Recovery: A Systematic Review and Meta-analysis. *High Blood Press Cardiovasc Prev* [Internet]. 15 de abril de 2023 [citado 24 de abril de 2023];1-7. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10105348/>
47. Khan AW, Ullah I, Khan KS, Tahir MJ, Masyeni S, Harapan H. Pulmonary arterial hypertension post COVID-19: A sequela of SARS-CoV-2 infection? *Respir Med Case Rep* [Internet]. 2021 [citado 8 de abril de 2023];33:101429. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8114592/>
48. Cueto-Robledo G, Porres-Aguilar M, Puebla-Aldama D, Barragán-Martínez MDP, Jurado-Hernández MY, García-César M, et al. Severe Pulmonary Hypertension: An Important Sequel After Severe Post-Acute COVID-19 Pneumonia. *Curr Probl Cardiol* [Internet]. marzo de 2022 [citado 8 de abril de 2023];47(3):101004. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8482545/>
49. Tudoran C, Tudoran M, Lazureanu VE, Marinescu AR, Pop GN, Pescariu AS, et al. Evidence of Pulmonary Hypertension after SARS-CoV-2 Infection in Subjects without Previous Significant Cardiovascular Pathology. *J Clin Med* [Internet]. 7 de enero de 2021 [citado 8 de abril de 2023];10(2):199. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7827420/>
50. Cueto-Robledo G, Roldan-Valadez E, Graniel-Palafox LE, Garcia-Cesar M, Torres-Rojas MB, Enriquez-Garcia R, et al. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension (CTEPH): A Review of Another Sequel of Severe Post-Covid-19 Pneumonia. *Curr Probl Cardiol* [Internet]. 25 de marzo de 2022 [citado 8 de abril de 2023];101187. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8956357/>
51. Nabeh OA, Matter LM, Khattab MA, Esraa Menshawey. "The possible implication of endothelin in the pathology of COVID-19-induced pulmonary hypertension". *Pulm Pharmacol Ther* [Internet]. diciembre de 2021 [citado 24 de abril de 2023];71:102082. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8483983/>

52. Zuin M, Rigatelli G, Roncon L, Pasquetto G, Bilato C. Risk of incident heart failure after COVID-19 recovery: a systematic review and meta-analysis. *Heart Fail Rev* [Internet]. 27 de diciembre de 2022 [citado 8 de abril de 2023];1-6. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36572763/>
53. Standl E, Schnell O. Heart failure outcomes and Covid-19. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. mayo de 2021 [citado 8 de abril de 2023];175:108794. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8020602/>
54. Long B, Brady WJ, Koyfman A, Gottlieb M. Cardiovascular complications in COVID-19. *Am J Emerg Med* [Internet]. julio de 2020 [citado 8 de abril de 2023]; 38(7):1504-7. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7165109/>
55. Zuin M, Rigatelli G, Battisti V, Costola G, Roncon L, Bilato C. Increased risk of acute myocardial infarction after COVID-19 recovery: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* [Internet]. 1 de febrero de 2023 [citado 30 de abril de 2023];372:138-43. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9755219/>
56. Capaccione KM, Leb JS, D'souza B, Utukuri P, Salvatore MM. Acute myocardial infarction secondary to COVID-19 infection: A case report and review of the literature. *Clin Imaging* [Internet]. abril de 2021 [citado 8 de abril de 2023];72:178-82. Disponible en: DOI 10.1016/j.clinimag.2020.11.030
57. Katsoularis I, Fonseca-Rodríguez O, Farrington P, Lindmark K, Fors Connolly AM. Risk of acute myocardial infarction and ischaemic stroke following COVID-19 in Sweden: a self-controlled case series and matched cohort study. *Lancet Lond Engl* [Internet]. 14 de agosto de 2021 [citado 8 de abril de 2023];398(10300):599-607. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8321431/>
58. Martínez-Salazar B, Holwerda M, Stüdle C, Piragyte I, Mercader N, Engelhardt B, et al. COVID-19 and the Vasculature: Current Aspects and Long-Term Consequences. *Front Cell Dev Biol* [Internet]. 15 de febrero de 2022 [citado 8 de abril de 2023];10:824851. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8887620/>
59. Patell R, Bogue T, Koshy A, Bindal P, Merrill M, Aird WC, et al. Postdischarge thrombosis and hemorrhage in patients with COVID-19. *Blood* [Internet]. 10 de septiembre de 2020 [citado 8 de abril de 2023];136(11):1342-6. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7483433/>
60. Wang C, Yu C, Jing H, Wu X, Novakovic VA, Xie R, et al. Long COVID: The Nature of Thrombotic Sequelae Determines the Necessity of Early Anticoagulation. *Front Cell Infect Microbiol* [Internet]. 5 de abril de 2022 [citado 8 de abril de 2023];12:861703. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9016198/>
61. Mehrabi F, Farshbafnadi M, Rezaei N. Post-discharge Thromboembolic Events in

- COVID-19 Patients: A Review on the Necessity for Prophylaxis. Clin Appl Thromb Off J Int Acad Clin Appl Thromb [Internet]. 2023 [citado 8 de abril de 2023]; 29:10760296221148476. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9827531/>
62. Jing H, Wu X, Xiang M, Liu L, Novakovic VA, Shi J. Pathophysiological mechanisms of thrombosis in acute and long COVID-19. Front Immunol [Internet]. 16 de noviembre de 2022 [citado 8 de abril de 2023];13:992384. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9709252/>
63. Shrestha AB, Mehta A, Pokharel P, Mishra A, Adhikari L, Shrestha S, et al. Long COVID Syndrome and Cardiovascular Manifestations: A Systematic Review and Meta-Analysis. Diagn Basel Switz [Internet]. 29 de enero de 2023 [citado 8 de abril de 2023];13(3):491. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9913936/>
64. Liu PP, Blet A, Smyth D, Li H. The Science Underlying COVID-19: Implications for the Cardiovascular System. Circulation [Internet]. 7 de julio de 2020 [citado 8 de abril de 2023];142(1):68-78. Disponible en: DOI 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047549
65. Dybowska M, Wroblewski D, Opoka L, Lewandowska K, Sobiecka M, Tomkowski W, et al. Venous Thromboembolic Disease in COVID-19, Pathophysiology, Therapy and Prophylaxis. Int J Mol Sci [Internet]. 8 de septiembre de 2022 [citado 8 de abril de 2023];23(18):10372. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9499629/>
66. Leentjens J, van Haaps TF, Wessels PF, Schutgens REG, Middeldorp S. COVID-19-associated coagulopathy and antithrombotic agents—lessons after 1 year. Lancet Haematol [Internet]. julio de 2021 [citado 8 de abril de 2023];8(7):e524-33. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8078884/>
67. Fan BE, Cheung C. Post COVID-19 Arterial Thromboembolism: A Clear and Present Danger. Semin Thromb Hemost [Internet]. febrero de 2022 [citado 30 de abril de 2023];48(1):112-4. Disponible en: 10.1055/s-0041-1728717
68. Chadda KR, Blakey EE, Huang CLH, Jeevaratnam K. Long COVID-19 and Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome- Is Dysautonomia to Be Blamed? Front Cardiovasc Med [Internet]. 9 de marzo de 2022 [citado 8 de abril de 2023];9:860198. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8959615/>
69. Touyz RM, Boyd MOE, Guzik T, Padmanabhan S, McCallum L, Delles C, et al. Cardiovascular and Renal Risk Factors and Complications Associated With COVID-19. CJC Open [Internet]. 16 de junio de 2021 [citado 8 de abril de 2023];3(10):1257-72. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8205551/>
70. Kavi L. Postural tachycardia syndrome and long COVID: an update. Br J Gen Pract J

- R Coll Gen Pract [Internet]. enero de 2022 [citado 8 de abril de 2023];72(714):8-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8714530/>
71. Raj SR, Arnold AC, Barboi A, Claydon VE, Limberg JK, Lucci VEM, et al. Long-COVID postural tachycardia syndrome: an American Autonomic Society statement. Clin Auton Res Off J Clin Auton Res Soc. [Internet] junio de 2021[citado 12 de noviembre de 2022];31(3):365-8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7976723/>
72. Aranyó J, Bazan V, Lladós G, Dominguez MJ, Bisbal F, Massanella M, et al. Inappropriate sinus tachycardia in post-COVID-19 syndrome. Sci Rep [Internet]. 7 de enero de 2022 [citado 12 de noviembre de 2022];12(1):298. Disponible en: doi: 10.1038/s41598-021-03831-6
73. Ormiston CK, Świątkiewicz I, Taub PR. Postural orthostatic tachycardia syndrome as a sequela of COVID-19. Heart Rhythm [Internet]. 16 de julio de 2022 [citado el 15 de noviembre de 2022];19(11):1880-9. Disponible en: doi: 10.1016/j.hrthm.2022.07.014
74. Amekran Y, Damoun N, El Hangouche AJ. Postural orthostatic tachycardia syndrome and post-acute COVID-19. Glob Cardiol Sci Pract [Internet]. 30 de junio de 2022[citado el 3 de Diciembre de 2022];2022(1-2):e202213. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9629292/>
75. Huseynov A, Akin I, Duerschmied D, Scharf RE. Cardiac Arrhythmias in Post-COVID Syndrome: Prevalence, Pathology, Diagnosis, and Treatment Viruses [Internet]. febrero de 2023 [citado el 3 de diciembre de 2022];15(2):389. Disponible en: doi: 10.3390/v15020389
76. Riasat M, Khan A, Ehtesham M, Mustafa SF, Qureshi N. Aortic Thrombosis and Ischemic Stroke With Hemorrhagic Conversion in a Patient With Remote COVID-19 Infection: A Treatment Dilemma [Internet]. Cureus. mayo de 2022 [citado el 11 de diciembre de 2022];14(5):e25272. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9218949/>
77. Franke C, Berlit P, Prüss H. Neurological manifestations of post-COVID-19 syndrome S1-guideline of the German society of neurology. Neurol Res Pract [Internet]. 18 de julio de 2022 [citado el 11 de diciembre de 2022];4(1):28. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9288923/>
78. Pisano TJ, Hakkinen I, Rybinnik I. Large Vessel Occlusion Secondary to COVID-19 Hypercoagulability in a Young Patient: A Case Report and Literature Review. J Stroke Cerebrovasc Dis Off J Natl Stroke Assoc [Internet]. diciembre de 2020 [citado el 11 de diciembre de 2022];29(12):105307. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7832635/>
79. Scala MR, Spennato P, Cicala D, Piccolo V, Varone A, Cinalli G. Malignant cerebral

- infarction associated with COVID-19 in a child. *Childs Nerv Syst ChNS Off J Int Soc Pediatr Neurosurg* [Internet]. febrero de 2022 [citado el 12 de noviembre de 2022];38(2):441-5. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8235910/>
80. Sadiq AM, Hassanali ZR, Nziku EB, Sadiq AM, Dekker MCJ. Long COVID? Fatal case report of ischemic stroke and pulmonary embolism post COVID-19 infection. *Radiol Case Rep* [Internet]. mayo de 2023 [citado el 18 de noviembre del 2022];18(5):1913-7. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10008181/>
81. Iqbal P, Laswi B, Jamshaid MB, Shahzad A, Chaudhry HS, Khan D, et al. The Role of Anticoagulation in Post-COVID-19 Concomitant Stroke, Myocardial Infarction, and Left Ventricular Thrombus: A Case Report. *Am J Case Rep* [Internet]. 15 de enero de 2021 [citado el 22 de diciembre de 2022];22:e928852. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7816663/>
82. Dixit NM, Churchill A, Nsair A, Hsu JJ. Post-Acute COVID-19 Syndrome and the cardiovascular system: What is known? *Am Heart J Plus Cardiol Res Pract* [Internet]. mayo de 2021 [citado el 22 de diciembre de 2022];5:100025. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8223036/>
83. Mitrani RD, Dabas N, Goldberger JJ. COVID-19 cardiac injury: Implications for long-term surveillance and outcomes in survivors. *Heart Rhythm* [Internet]. noviembre de 2020 [citado el 26 de diciembre de 2022];17(11):1984-90. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7319645/>
84. Aleksova A, Fluca AL, Gagno G, Pierri A, Padoan L, Derin A, et al. Long-term effect of SARS-CoV-2 infection on cardiovascular outcomes and all-cause mortality. *Life Sci* [Internet]. 1 de diciembre de 2022 [citado el 26 de diciembre de 2022];310:121018. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36183780/>
85. Khetpal V, Berkowitz J, Vijayakumar S, Choudhary G, Mukand JA, Rudolph JL, et al. Long-term Cardiovascular Manifestations and Complications of COVID-19: Spectrum and Approach to Diagnosis and Management. *R I Med J* 2013 [Internet]. 1 de septiembre de 2022 [citado el 26 de diciembre de 2022];105(7):16-22. Disponible en: <http://rimed.org/rimedicaljournal/2022/09/2022-09-16-covid-khetpal.pdf>
86. Shouman K, Vanichkachorn G, Cheshire WP, Suarez MD, Shelly S, Lamotte GJ, et al. Autonomic dysfunction following COVID-19 infection: an early experience. *Clin Auton Res* [Internet]. 2021 [citado el 2 de enero del 2023];31(3):385-94. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8050227/>
87. Reis Carneiro D, Rocha I, Habek M, Helbok R, Sellner J, Struhal W, et al. Clinical presentation and management strategies of cardiovascular autonomic dysfunction following a COVID-19 infection - A systematic review. *Eur J Neurol* [Internet]. mayo de 2023

- [citado el 2 de enero de 2023];30(5):1528-39. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ene.15714>
88. Larsen NW, Stiles LE, Miglis MG. Preparing for the long-haul: Autonomic complications of COVID-19. *Auton Neurosci* [Internet]. noviembre de 2021 [citado el 2 de enero de 2023];235:102841. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8254396/>
89. Jamal SM, Landers DB, Hollenberg SM, Turi ZG, Glotzer TV, Tancredi J, et al. Prospective Evaluation of Autonomic Dysfunction in Post-Acute Sequela of COVID-19. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 14 de junio de 2022 [citado 4 de enero de 2023];79(23):2325-30. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8976261/>
90. Jammoul M, Naddour J, Madi A, Reslan MA, Hatoum F, Zeineddine J, et al. Investigating the possible mechanisms of autonomic dysfunction post-COVID-19. *Auton Neurosci* [Internet]. marzo de 2023 [citado 5 de enero de 2023];245:103071. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9789535/>
91. Dani M, Dirksen A, Taraborrelli P, Torocastro M, Panagopoulos D, Sutton R, et al. Autonomic dysfunction in 'long COVID': rationale, physiology and management strategies. *Clin Med* [Internet]. enero de 2021 [citado 5 de enero de 2023];21(1):e63-7. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7850225/>
92. Carmona-Torre F, Mínguez-Olaondo A, López-Bravo A, Tijero B, Grozeva V, Walcker M, et al. Dysautonomia in COVID-19 Patients: A Narrative Review on Clinical Course, Diagnostic and Therapeutic Strategies. *Front Neurol* [Internet]. 27 de mayo de 2022 [citado 8 de enero de 2023];13:886609. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9198643/>
93. Parodi JB, Indavere A, Bobadilla Jacob P, Toledo GC, Micali RG, Waisman G, et al. Impact of COVID-19 vaccination in post-COVID cardiac complications. *Vaccine* [Internet]. 17 de febrero de 2023 [citado 10 de enero de 2023];41(8):1524-8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9885297/>
94. Brito D, Meester S, Yanamala N, Patel HB, Balcik BJ, Casaclang-Verzosa G, et al. High Prevalence of Pericardial Involvement in College Student Athletes Recovering From COVID-19. *Jacc Cardiovasc Imaging* [Internet]. marzo de 2021 [citado 10 de enero de 2023];14(3):541-55. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7641597/>
95. Castiello T, Georgiopoulos G, Finocchiaro G, Claudia M, Gianatti A, Delialis D, et al. COVID-19 and myocarditis: a systematic review and overview of current challenges. *Heart Fail Rev* [Internet]. 2022 [citado 10 de enero de 2023];27(1):251-61. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7988375/>

96. Zuin M, Rigatelli G, Bilato C, Porcari A, Merlo M, Roncon L, et al. One-Year Risk of Myocarditis After COVID-19 Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. *Can J Cardiol* [Internet]. 12 de diciembre de 2022 [citado 14 de enero de 2023];S0828-282X(22)01092-3. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9743686/>
97. Alosaimi B, AlFayyad I, Alshuaibi S, Almutairi G, Alshaebi N, Alayyaf A, et al. Cardiovascular complications and outcomes among athletes with COVID-19 disease: a systematic review. *BMC Sports Sci Med Rehabil* [Internet]. 20 de abril de 2022 [citado 15 de enero de 2023];14(1):74. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9020555/>
98. Witberg G, Barda N, Hoss S, Richter I, Wiessman M, Aviv Y, et al. Myocarditis after Covid-19 Vaccination in a Large Health Care Organization. *N Engl J Med* [Internet]. 2 de diciembre de 2021 [Citado 15 de enero de 2023];385(23):2132-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8531986/>
99. Eiros R, Barreiro-Perez M, Martin-Garcia A, Almeida J, Villacorta E, Perez-Pons A, et al. Pericarditis and myocarditis long after SARS-CoV-2 infection: a cross-sectional descriptive study in health-care workers [Internet]. *medRxiv*; 2020 [citado 22 de mayo de 2023]. p. 2020.07.12.20151316. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.07.12.20151316v1>
100. Tuvali O, Tshori S, Derazne E, Hannuna RR, Afek A, Haberman D, et al. The Incidence of Myocarditis and Pericarditis in Post COVID-19 Unvaccinated Patients-A Large Population-Based Study. *J Clin Med* [Internet]. 15 de abril de 2022 [citado 18 de febrero de 2023];11(8):2219. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9025013/>
101. De Lorenzo R, Conte C, Lanzani C, Benedetti F, Roveri L, Mazza MG, et al. Residual clinical damage after COVID-19: A retrospective and prospective observational cohort study. *PloS One* [Internet]. 2020 [citado el 22 de febrero de 2023];15(10):e0239570. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7556454/>
102. Gameil MA, Marzouk RE, Elsebaie AH, Rozaik SE. Long-term clinical and biochemical residue after COVID-19 recovery. *Egypt Liver J* [Internet]. 2021 [citado 22 de febrero de 2023];11(1):74. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8435147/>
103. Nesan GSCQ, Keerthana D, Yamini R, Jain T, Kumar D, Eashwer A, et al. 3-Month Symptom-Based Ambidirectional Follow-up Study Among Recovered COVID-19 Patients from a Tertiary Care Hospital Using Telehealth in Chennai, India. *Inq J Med Care Organ Provis Financ* [Internet]. 2021 [citado 23 de marzo de 2023];58:469580211060165. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8721686/>
104. Al-Aly Z, Bowe B, Xie Y. Long COVID after breakthrough SARS-CoV-2 infection. *Nat Med* [Internet]. julio de 2022 [citado 18 de marzo de 2023];28(7):1461-7. Disponible en:

- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9307472/>
105. Xu E, Xie Y, Al-Aly Z. Long-term neurologic outcomes of COVID-19. *Nat Med* [Internet]. 2022 [citado 23 de marzo de 2023];28(11):2406-15. Disponible: <https://www.nature.com/articles/s41591-022-02001-z>
106. Romero-Duarte Á, Rivera-Izquierdo M, Guerrero-Fernández de Alba I, Pérez-Contreras M, Fernández-Martínez NF, Ruiz-Montero R, et al. Sequelae, persistent symptomatology and outcomes after COVID-19 hospitalization: the ANCOHVID multicentre 6-month follow-up study. *BMC Med* [Internet]. 20 de mayo de 2021 [citado 14 de febrero de 2023];19:129. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8134820/>
107. Zhou M, Wong CK, Un KC, Lau YM, Lee JCY, Tam FCC, et al. Cardiovascular sequelae in uncomplicated COVID-19 survivors. *PLoS ONE* [Internet]. 11 de febrero de 2021 [citado 28 de marzo de 2023];16(2):e0246732. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7877588/>
108. Ingul CB, Grimsø J, Mecinaj A, Trebinjac D, Berger Nossen M, Andrup S, et al. Cardiac Dysfunction and Arrhythmias 3 Months After Hospitalization for COVID-19. *J Am Heart Assoc* [Internet]. febrero de 2022 [citado 12 de febrero de 2023];11(3):e023473. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35048715/>
109. Xie Y, Xu E, Bowe B, Al-Aly Z. Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19. *Nat Med* [Internet]. 2022 [citado 05 de febrero de 2023];28(3):583-90. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8938267/>
110. Rass V, Beer R, Schiefecker AJ, Kofler M, Lindner A, Mähknecht P, et al. Neurological outcome and quality of life 3 months after COVID-19: A prospective observational cohort study. *Eur J Neurol* [Internet]. octubre de 2021 [citado 12 de mayo de 2023];28(10):3348-59. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8250725/>
111. Gao P, Liu J, Liu M. Effect of COVID-19 Vaccines on Reducing the Risk of Long COVID in the Real World: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 29 de septiembre de 2022 [citado 20 de mayo de 2023];19(19):12422. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9566528/>
112. Peghin M, De Martino M, Palese A, Gerussi V, Bontempo G, Graziano E, et al. Post-COVID-19 syndrome and humoral response association after 1 year in vaccinated and unvaccinated patients. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. agosto de 2022 [citado 22 de mayo de 2023];28(8):1140-8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8940723/>
113. Huang L, Zhao P, Tang D, Zhu T, Han R, Zhan C, et al. Cardiac Involvement in Patients Recovered From COVID-2019 Identified Using Magnetic Resonance Imaging. *Jacc Cardiovasc Imaging* [Internet]. noviembre de 2020 [citado 23 de mayo de 2023];13(11):1140-8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7711140/>

- 2023];13(11):2330-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7214335/>
114. Charfeddine S, Ibnhadjamor H, Jdidi J, Torjmen S, Kraiem S, Bahloul A, et al. Sulodexide Significantly Improves Endothelial Dysfunction and Alleviates Chest Pain and Palpitations in Patients With Long-COVID-19: Insights From TUN-EndCOV Study. *Front Cardiovasc Med* [Internet]. 2022 [citado 2 de junio de 2023];9:866113. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35647070/>
115. Simone A, Herald J, Chen A, Nayak R, Shen AYJ, Lee MS. Abstract 11370: Acute Myocarditis Following a Third Dose of COVID-19 mRNA Vaccination in Adults. *Circulation* [Internet]. 8 de noviembre de 2022 [citado 28 de mayo de 2023];146(Suppl_1):A11370-A11370. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9299985/>
116. Peneau C. Vacunación contra el COVID-19 [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2020 [citado 24 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://espanol.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/safety/myocarditis.html>
117. Giustino G, Croft LB, Oates CP, Rahman K, Lerakis S, Reddy VY, et al. Takotsubo Cardiomyopathy in COVID-19. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 4 de agosto de 2020 [citado;76(5):628-9. Disponible en: doi: 10.1016/j.cpcardiol.2020.100763
118. Dweck MR, Bularga A, Hahn RT, Bing R, Lee KK, Chapman AR, et al. Global evaluation of echocardiography in patients with COVID-19. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* [Internet]. septiembre de 2020 [citado 12 de febrero 2023];21(9):949-58. Disponible: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7337658/>
119. Jani C, Leavitt J, Al Omari O, Dimaso A, Pond K, Gannon S, et al. COVID-19 Vaccine-Associated Takotsubo Cardiomyopathy. *Am J Ther* [Internet]. 1 de junio de 2021 [citado 24 de mayo de 2023];28(3):361-4. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34375049/>
120. Tadic M, Cuspidi C, Grassi G, Mancia G. COVID- 19 and arterial hypertension: Hypothesis or evidence? *J Clin Hypertens* [Internet]. 6 de julio de 2020 [citado 25 de mayo de 2023];22(7):1120-6. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7362072/>
121. Lippi G, Wong J, Henry BM. Hypertension in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pooled analysis. *Pol Arch Intern Med* [Internet]. 30 de abril de 2020 [citado 28 de marzo de 2023];130(4):304-9. Disponible en: <https://www.mp.pl/paim/issue/article/15272/>
122. Giménez- Miranda L, Beltrán- Romero L, León- Jimenez D, Stiefel P. PostCOVID effect on endothelial function in hypertensive patients: A new research opportunity. *J Clin Hypertens* [Internet]. 16 de noviembre de 2021 [citado 3 junio de 2023];24(2):200-3. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jch.14376>

123. van Dongen CM, Janssen MT, van der Horst RP, van Kraaij DJ, Peeters RH, van den Toorn LM, et al. Unusually Rapid Development of Pulmonary Hypertension and Right Ventricular Failure after COVID-19 Pneumonia. *Eur J Case Rep Intern Med* [Internet]. 17 de junio de 2020 [citado 20 de mayo de 2023];7(7):001784. Disponible en: doi: 10.12890/2020_001784
124. Pagnesi M, Baldetti L, Beneduce A, Calvo F, Gramegna M, Pazzanese V, et al. Pulmonary hypertension and right ventricular involvement in hospitalised patients with COVID-19. *Heart* [Internet]. septiembre de 2020 [citado 19 de marzo de 2023];106(17):1324-31. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7476272/>
125. Wang W, Wang CY, Wang SI, Wei JCC. Long-term cardiovascular outcomes in COVID-19 survivors among non-vaccinated population: A retrospective cohort study from the TriNetX US collaborative networks. *eClinicalMedicine* [Internet]. 11 de agosto de 2022 [citado 3 de junio de 2023];53:101619. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9366236/>
126. International electronic health record-derived post-acute sequelae profiles of COVID-19 patients - PMC [Internet]. [citado 24 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9242995/>
127. Nishiga M, Wang DW, Han Y, Lewis DB, Wu JC. COVID-19 and cardiovascular disease: from basic mechanisms to clinical perspectives. *Nat Rev Cardiol* [Internet]. 2020 [citado 8 de mayo de 2023];17(9):543-58. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7370876/>
128. Connolly-Andersen AM, Hammargren E, Whitaker H, Eliasson M, Holmgren L, Klingström J, et al. Increased risk of acute myocardial infarction and stroke during hemorrhagic fever with renal syndrome: a self-controlled case series study. *Circulation* [Internet]. 25 de marzo de 2014 [citado 21 de mayo de 2023];129(12):1295-302. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24398017/>
129. Clayton TC, Thompson M, Meade TW. Recent respiratory infection and risk of cardiovascular disease: case-control study through a general practice database. *Eur Heart J* [Internet]. enero de 2008 [citado 29 de marzo de 2023];29(1):96-103. Disponible en: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/29/1/96/2398118?login=false>
130. M B, Ae H, A M, B R, At N, Cr M. Acute myocardial infarction and influenza: a meta-analysis of case-control studies. *Heart Br Card Soc* [Internet]. noviembre de 2015 [citado 24 de mayo de 2023];101(21). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26310262/>
131. Giannis D, Allen SL, Tsang J, Flint S, Pinhasov T, Williams S, et al. Postdischarge thromboembolic outcomes and mortality of hospitalized patients with COVID-19: the

- CORE-19 registry. Blood [Internet]. 20 de mayo de 2021 [citado 25 de mayo de 2023];137(20):2838-47. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8032474/>
132. Roberts LN, Whyte MB, Georgiou L, Giron G, Czuprynska J, Rea C, et al. Postdischarge venous thromboembolism following hospital admission with COVID-19. Blood [Internet]. 10 de septiembre de 2020 [citado 12 de mayo de 2023];136(11):1347-50. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7483432/>
133. M J, M S, M R, M N B, J N, B O, et al. Long-Haul Post-COVID-19 Symptoms Presenting as a Variant of Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome: The Swedish Experience. JACC Case Rep [Internet]. abril de 2021 [citado 24 de mayo de 2023];3(4). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33723532/>
134. Miglis MG, Prieto T, Shaik R, Muppidi S, Sinn DI, Jaradeh S. A case report of postural tachycardia syndrome after COVID-19. Clin Auton Res [Internet]. 2020 [citado 1 de junio de 2023];30(5):449. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7471493/>
135. Yong SJ, Liu S. Proposed subtypes of post-COVID-19 syndrome (or long-COVID) and their respective potential therapies. Rev Med Virol [Internet]. julio de 2022 [citado 1 de junio de 2023];32(4):e2315. Disponible en: DOI: 10.1002/rmv.2315
136. Sattar Y, Siew KSW, Connerney M, Ullah W, Alraies MC. Management of Takotsubo Syndrome: A Comprehensive Review. Cureus [Internet]. 3 de enero de 2020 [citado 8 de abril de 2023];12(1):e6556. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6996473/>
137. Ayoubkhani D, Bermingham C, Pouwels KB, Glickman M, Nafilyan V, Zaccardi F, et al. Trajectory of long covid symptoms after covid-19 vaccination: community based cohort study. The BMJ [Internet]. 18 de mayo de 2022 [citado 8 de abril de 2023];377:e069676. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9115603/>
138. Suyanto S, Kandel S, Kemal RA, Arfianti A. The Quality of Life of Coronavirus Disease Survivors Living in Rural and Urban Area of Riau Province, Indonesia. Infect Dis Rep [Internet]. 7 de enero de 2022 [citado 24 de mayo de 2023];14(1):33-42. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2036-7449/14/1/5>
139. Ledford H. Do vaccines protect against long COVID? What the data say. Nature [Internet]. noviembre de 2021 [citado 24 de mayo de 2023];599(7886):546-8. Disponible en: DOI 10.1038/d41586-021-03495-2